

Université de Montréal

**Activité électrocorticale lors du traitement de stimuli
émotionnels et différences sexuelles associées à la
schizophrénie**

par Julie Champagne

Département Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en sciences biomédicales
option sciences psychiatriques

Mai, 2013

© Julie Champagne

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé :

**Activité électrocorticale lors du traitement de stimuli
émotionnels et différences sexuelles associées à la
schizophrénie**

présenté par

Julie Champagne

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Boutheina Jemel

président-rapporteur

Adrianna Mendrek

directrice de recherche

Marc Lavoie

codirecteur

Nadia Gosselin

membre du jury

Résumé

D'importantes faiblesses dans l'expérience, l'expression et la reconnaissance des émotions chez les patients souffrant de schizophrénie ont été relativement bien documentées au fil des années. Par ailleurs, les différences sexuelles dans le comportement et l'activité cérébrale associée aux processus émotionnels ont été rapportées dans la population générale. Il apparaît donc surprenant que si peu ait été publié afin d'améliorer notre compréhension des différences sexuelles dans la schizophrénie. La présente étude vise à comparer les différences dans le mode de fonctionnement d'hommes et de femmes atteints de schizophrénie. Il s'agit, avec cette population, de comprendre la réponse comportementale et électrocorticale associés au traitement des images émotionnelles. Ces données ont été enregistrées à l'aide des potentiels évoqués cognitifs (PÉC), et des temps de réponses lors du visionnement passif d'images émotionnelles. L'activation des composantes P200, N200 antérieure et P300 a été comparée chez 18 patients avec une schizophrénie stabilisée (9 femmes et 9 hommes) et 24 participants formant un groupe contrôle (13 femmes et 11 hommes) sans problème psychiatrique. L'analyse des PÉC a globalement révélé que la valence et l'activation émotionnelle influencent les composantes précoces de même que les composantes tardives de façon indépendante, ce qui prouve l'importance d'investiguer ces deux dimensions émotionnelles sur plusieurs composantes. Une découverte d'intérêt réside dans l'observation de différences sexuelles qui entrent en interaction avec le groupe, à différentes latences et attribuées tant à la valence qu'à l'activation. De plus, les données provenant des hormones gonadiques montrent que la progestérone pourrait avoir un impact fonctionnel sur les processus de traitement des émotions tant chez les femmes que chez les hommes. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour pouvoir comprendre davantage le rôle des hormones gonadiques en neuropsychopathologie.

Mots clé : Schizophrénie, potentiels évoqués cognitifs, émotions et différences sexuelles.

Abstract

Prominent disturbances in the experience, expression and emotion recognition in patients with schizophrenia have been relatively well documented over the last few years. Furthermore, sex differences in behavior and brain activity associated with emotional processes have been reported in the general population. It is therefore surprising that so little has been done to further our understanding of potential differences between sexes in schizophrenia. In the present study we compared the behavioral and electrophysiological responses related to emotional processes of individuals with schizophrenia and individuals from the general population, while taking into consideration the valence and arousal of presented stimuli, as well as sex of tested participants. These data were measured with the help of event-related potentials (ERP) during passive viewing of emotional pictures. Activation of components P200, N200 and P300 were compared in 18 schizophrenia patients (9 women and 9 men) and 24 controls (13 women and 11 men). The ERP analysis revealed that valence and arousal influences early and late components independently, which demonstrates the importance of investigating these two emotional dimensions. Moreover, several significant differences between groups (i.e. clinical vs. control and men vs. women), attributed to the valence and arousal, were found in the ERP data in the stream of emotional processing. Also, data from gonadal hormones show that progesterone may have a functional impact on emotional processes among women and men. However, further studies are needed to better understand the role of gonadal hormones in neuropsychopathology.

Keywords: Schizophrenia, event related potential, emotions and sex differences.

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction	1
1.1	Historique et définition de la schizophrénie	1
1.1.1	Évolution du concept.....	1
1.1.2	Expressions des symptômes	3
1.1.3	Pronostic et comorbidité	4
1.1.4	Incidence et prévalence.....	5
1.1.5	Aspects génétiques de la schizophrénie.....	5
1.1.6	Rôle de l'épigénétique entourant l'expression des symptômes.....	6
1.1.7	Incidence et étiologie en fonction des différences entre les hommes et les femmes.....	8
1.2	Utilisation des potentiels évoqués cognitifs en schizophrénie	13
1.2.1	Bref historique de l'électrophysiologie cognitive en clinique.....	13
1.2.2	Quelques composantes de potentiels évoqués cognitifs étudiées en schizophrénie.....	14
1.3	Traitement des émotions dans la schizophrénie	20
1.3.1	Interactions cognition-émotion et les différences entre les sexes	24
1.3.2	Différences sexuelles, hormonales et émotionnelles en schizophrénie	29
2	Objectifs et hypothèses.....	32
3	Méthode.....	34
3.1	Participants.....	34
3.2	Cadre expérimental.....	37
3.3	Sélection des stimuli.....	38
3.4	Enregistrement de l'EEG et extraction des PÉ	39
3.5	Présentation du protocole émotionnel.....	40
3.6	Analyse de données et statistiques	41
4	Résultats	43
4.1	Évaluations subjectives des images émotionnelles	43
4.2	Mesures électrophysiologiques.....	46

4.2.1	Composante P200.....	49
4.2.2	Composante N200 antérieure	50
4.2.3	Composante P300.....	52
4.2.4	Corrélation des hormones gonadiques	53
5	Discussion	54
5.1	Traitement des émotions dans la schizophrénie	56
5.2	Le traitement des émotions et les différences sexuelles dans la schizophrénie.....	61
5.3	Le traitement des émotions et les différences hormonales dans la schizophrénie .	64
5.4	Limites et perspectives futures	67
6	Bibliographie.....	72
7	Annexe 1.....	ix
7.1	Stimuli émotionnels sélectionnés pour la tâche.....	ix
7.2	Sommaire des résultats des MANOVA pour les composantes P200, N200 antérieure et P300.....	x

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Comparaison des moyennes et écarts-types (parenthèses) des caractéristiques démographiques et cliniques	35
Tableau 2. Dosage d'antipsychotique pour chaque patient.....	36
Tableau 3. Taux d'hormones gonadiques moyens et écarts-types (parenthèses) pour chaque groupe.....	37
Tableau 4. Moyennes de groupe des cotations subjectives données par les hommes aux images IAPS.....	44
Tableau 5. Moyennes de groupe des cotations subjectives données par les femmes aux images IAPS.....	45

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Grand moyennage des PÉC pour les femmes contrôles	46
Figure 2. Grand moyennage des PÉC pour les hommes contrôles	47
Figure 3. Grand moyennage des PÉC pour les femmes patients	47
Figure 4. Grand moyennage des PÉC pour les hommes patients	48
Figure 5. Interaction Sexe x Valence x Hémisphère de la composante N200 antérieure.....	51
Figure 6. Interaction Groupe x Valence x Sexe de la composante N200 antérieure	51

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AÉ	Activation élevée
AF	Activation faible
BDNF	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
COMT	Gène de la catéchol-O-méthyltransférase
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
EEG	Électroencéphalographie
E.S.M.	Erreur standard à la moyenne
EOG	Électro-oculogramme
GAD1	Acide glutamique décarboxylase gène 67
HTR2A	Gène récepteur de la sérotonine-2A
Hz	Hertz
IAPS	International Affective Picture System
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
LPC	Composante positive tardive (late positive component)
ms	Milliseconde
PÉ	Potentiel évoqué
PÉC	Potentiel évoqué cognitif (potentiels associés aux événements)
RELN	Gène reelin
SCID	Structured clinical interview for DSM disorders
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
μV	Microvolts
VD	Valence déplaisante
VP	Valence plaisante

Remerciement

Pendant ces deux années, j'ai eu la chance de profiter d'un milieu social exceptionnellement riche et pluridisciplinaire. Aussi, ce mémoire a été réalisé grâce à l'appui indispensable de plusieurs personnes.

Il m'apparaît tout d'abord primordial de souligner le précieux soutien de ma directrice de maîtrise, Adrianna Mendrek. Depuis le tout début, Adrianna m'a fait grandement profiter de son expérience, autant en m'offrant son soutien intellectuel dans le domaine de la recherche en psychiatrie et en neuroimagerie qu'en guidant avec sagesse mon avancement dans le milieu académique universitaire.

Je tiens également à souligner l'apport de Marc Lavoie, mon codirecteur de maîtrise. Par sa passion du milieu de la recherche, Marc a su m'aider à approfondir mes réflexions et la mise en œuvre de mes idées. Je lui suis très reconnaissante pour son encadrement et les nombreuses opportunités d'apprentissage qu'il m'a offertes.

Aussi, j'ai pu obtenir le soutien quotidien de l'ensemble de mes collègues du centre de recherche Fernand-Séguin. Je les salue avec reconnaissance et remercie plus particulièrement : Martine Germain, Nadia Lakis et Josiane Bourque.

Si le futur diplômé s'engage dans une maîtrise de son propre chef, prêt à en assumer les conséquences, ce n'est pas le cas de sa famille et de ses proches. Merci donc à tous les membres de ma famille qui ont su m'épauler dans les moments plus difficiles. Je ne remerciais jamais assez mes parents, Johanne et André, pour leur patience, leur écoute, leur enthousiasme et pour m'avoir soutenue inconditionnellement depuis toujours.

Finalement, un « bravo » tout spécial à Guillaume pour avoir tenu en première ligne, amorti mes doutes, relancé les diminutions de régime, bref pour son indispensable présence.

1 Introduction

1.1 Historique et définition de la schizophrénie

Dans la présente section, nous présentons un portrait d'ensemble de la schizophrénie, ainsi que les facteurs historiques importants permettant d'expliquer la progression des approches et les connaissances contemporaines de ce trouble psychiatrique. Ainsi, il sera question de l'évolution du concept de la schizophrénie, de la symptomatologie, de la progression des symptômes, de la comorbidité et des impacts sociaux, de l'incidence et de la prévalence, des causes, de l'étiologie et des différences qui existent entre les hommes et les femmes touchés par la schizophrénie.

1.1.1 Évolution du concept

L'ensemble du portrait clinique, constituant la schizophrénie telle que nous la définissons aujourd'hui, a été élaboré à la fin du XIX^{ème} siècle. Antérieurement, la schizophrénie était confondue avec d'autres pathologies neurologiques (Thibaut, 2003).

C'est en 1860 que Morel fait la description d'un adolescent présentant une grande détérioration intellectuelle. À cette époque, il nomme cette maladie « démence précoce ». En 1871, Hecker décrit une autre maladie débutant à la puberté, nommé « hébéphrénie » qui se caractérise par une détérioration des facultés intellectuelles, aboutissant à une incohérence intellectuelle. Puis en 1874, Kahlbaum porte son attention sur une maladie qu'il décrit comme un état d'hébétude se produisant en l'absence de trouble du système nerveux, qu'il nomme « catatonie ». Par la suite, Kraepelin réunit ces trois troubles psychiatriques dans une seule et même catégorie et y ajoute la démence paranoïaque. Il désigne ce nouveau groupement de maladies des « processus de dégénérescence psychologiques ». C'est un peu plus tard, en 1899, que Kraepelin reprend le terme de démence précoce pour parler des processus de dégénérescence psychologiques, puisque cette détérioration intellectuelle était l'une des caractéristiques communes et que la maladie survenait généralement durant la puberté. Par contre, Kraepelin a dû admettre que certains de ses patients se remettaient de la maladie et que certains autres étaient touchés par ce trouble en âge beaucoup plus avancé (Thibaut, 2003).

C'est un psychiatre suisse du nom d'Eugen Bleuler, en 1911, qui introduit le terme « schizophrénie » (Stotz-Ingenlath, 2000). Le terme schizophrénie qui signifie « fragmentation de l'esprit » doit être compris au sens d'une dissociation avec la réalité et non d'une division de l'esprit lui-même. L'objectif poursuivi par Bleuler en changeant la terminologie de ce trouble était d'éliminer la confusion causée par l'appellation « précoce ». Par ailleurs, Bleuler ne voulait plus discuter d'une progression vers la démence, mais plutôt d'une condition particulière caractérisée principalement par un trouble de l'association et par un dédoublement des fonctions de base de la personnalité. Ce psychiatre a élargi les limites de ce qui était inclus dans ce syndrome, en y ajoutant des troubles comme les personnalités psychopathes et les hallucinations causées par l'alcool. La définition de la schizophrénie amenée par Bleuler se basait sur la symptomatologie. Il définit par ailleurs quatre symptômes, comme étant les caractéristiques principales de la schizophrénie, nommés les quatre « A », soit l'ambivalence (pensée contradictoire), la perturbation associative (pensée illogique ou fragmentée), la pensée autistique (vie intérieure rigide et repli sur soi) et l'incongruité affective (manifestations extérieures de l'humeur). De plus, il a souligné que l'affectivité n'était pas absente de la schizophrénie, mais plutôt que ses phénomènes affectifs jouaient un rôle plus important que celui proposé à cette époque. En expliquant les causes des différents symptômes, il fut l'un des premiers à aller au-delà d'une approche purement descriptive (Stotz-Ingenlath, 2000).

En 1950, Kurt Schneider, un psychiatre allemand, publie l'ouvrage intitulé *Psychopathologie clinique* dans lequel il énumère des critères qui sont à la base des principaux systèmes diagnostiques contemporains, tels que la perception de la voix ou des pensées exprimées à voix haute ou qui argumentent entre elles, des perceptions délirantes, une volonté contrôlée par des forces extérieures, *etc.* Ces symptômes dits « Schneidériens » composent des symptômes positifs de la schizophrénie, comparativement aux quatre « A » de Bleuler qui évoquaient plutôt des symptômes négatifs. Selon la perspective Schneidérienne, il est très important que les symptômes soient rapportés par le malade lui-même et non pas observés par l'examineur. Depuis ces études principales, d'autres scientifiques ont participé à l'évolution des connaissances concernant la schizophrénie, permettant d'actualiser la définition de celle-ci (Thibaut, 2003).

1.1.2 Expressions des symptômes

Aujourd'hui, la schizophrénie est considérée comme un trouble neuropsychiatrique à la fois grave, complexe et encore largement mal compris. Cette complexité est clairement visible grâce à l'observation de l'hétérogénéité de la symptomatologie des gens atteints de ce trouble psychiatrique qui va des hallucinations, des délires, des discours et des comportements désorganisés jusqu'à une absence d'expression affective, nommé émoussement de l'affect, un état d'anhédonie et une perte de volonté (Green, 2006). Les premiers symptômes de ce trouble psychiatrique se font ressentir habituellement durant l'adolescence ou dès l'âge adulte, ce qui conduit souvent à un appauvrissement économique et social et à une grande détresse tant pour les patients que pour leurs familles (Folsom et al., 2005). Cet état entraîne aussi d'autres conséquences importantes. Entre 10 et 15 % de la population des personnes atteintes de schizophrénie finissent leur vie par un suicide, et nous évaluons à 50 % le nombre de patients qui tentent de se suicider à un moment donné de leur maladie (Andreasen & Carpenter, 1993; Saha, Chant, & McGrath, 2007).

Les symptômes associés à la schizophrénie sont habituellement divisés en deux catégories distinctes, soit les symptômes positifs et les symptômes négatifs. En général, les symptômes positifs sont des comportements observables ou des fonctions qui apparaissent avec une forte intensité et une fréquence élevée et qui ne sont pas présents, ou ont une basse intensité et une faible fréquence dans la population normale (Fletcher & Frith, 2009). Au contraire, les symptômes négatifs indiquent les traits qui sont absents ou qui se dissipent chez les personnes touchées par la schizophrénie, toujours en comparaison avec la population normale (Fletcher & Frith, 2009).

À la suite de plusieurs études se penchant sur les symptômes négatifs de la schizophrénie, la conclusion est que ce type de symptôme constitue une composante presque obligatoire de la symptomatologie dans les cas de premier épisode de schizophrénie. D'après l'étude de Håfner (1993), les patients admis présentaient des symptômes d'émoussement affectif dans 29.3 % des cas, d'alogie dans 16.8 % des cas, d'apathie dans 44.3 % des cas, d'anhédonie dans 51.3 % des cas et de détérioration de l'attention dans 34 % des cas (Hafner et al., 1993).

1.1.3 Pronostic et comorbidité

La schizophrénie n'est pas un trouble statique, il fluctue plutôt dans le temps. Ainsi, il est à noter que dans environ 70 % des cas, les symptômes négatifs surgissent en premier, pour 20 %, les symptômes positifs et négatifs apparaissent de façon simultanée et enfin, dans 10 % des cas, ce sont les symptômes positifs qui émergent en premier (Shrikui & Nasrallah, 1995).

En plus, de récentes études ont démontré que les personnes souffrant de schizophrénie sont plus à risque de progresser vers des pathologies psychiatriques en comorbidité (comme la toxicomanie), ainsi que vers des maladies cardiaques et métaboliques (Bermanzohn et al., 2000; Leucht, Burkard, Henderson, Maj, & Sartorius, 2007). Le concept de pronostic en schizophrénie comporte plusieurs facettes, telles que le fonctionnement social, la qualité de vie et l'impact social (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008). Une recension systématique des écrits synthétisant les études longitudinales publiées entre 1966 et 2003 sur les premiers épisodes psychotiques a démontré un pronostic favorable du trouble pour 42 % et une progression défavorable pour 27 % de cette population (Menezes, Arenovich, & Zipursky, 2006). Les auteurs de cette recension ont également établi une relation positive entre l'endroit d'origine des patients, soit un pays développé, et une progression favorable de la maladie, ainsi que l'usage d'antipsychotiques typiques (par opposition aux antipsychotiques atypiques ou à l'usage des deux types). Cette recension corrobore d'autres études rapportant différents degrés de rémission partielle ou complète chez les individus souffrant de schizophrénie, ainsi qu'à des cas pour lesquels la maladie a complètement disparu ou évolué vers un état plus grave (Harrison et al., 2001; Hegarty, Baldessarini, Tohen, Wateraux, & Oepen, 1994; Jobe & Harrow, 2005).

Finalement, à l'heure actuelle certains facteurs prédisposent à un pronostic plus favorable de l'évolution de la schizophrénie tels qu'un meilleur fonctionnement prémorbide, une amélioration des capacités cognitives tout au long du traitement et l'absence d'abus de substances (Breier, Schreiber, Dyer, & Pickar, 1991; Flyckt, Mattsson, Edman, Carlsson, & Cullberg, 2006; Riecher-Rossler & Rossler, 1998; Shepherd, Watt, Falloon, & Smeeton, 1989). Également, le fait d'être une femme et d'avoir un âge plus avancé lors des premières apparitions des symptômes sont aussi des facteurs pour un meilleur pronostic à long terme

(Breier et al., 1991; Flyckt et al., 2006; Riecher-Rossler & Rossler, 1998; Shepherd et al., 1989).

1.1.4 Incidence et prévalence

Il est possible de jauger la gravité de la schizophrénie lorsqu'on constate la prévalence à vie d'environ 1 %. Une méta-analyse des études effectuées sur l'incidence de la schizophrénie publiées entre janvier 1980 et septembre 2001 a rapporté une incidence de la schizophrénie légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Aleman, Kahn, & Selten, 2003).

Par ailleurs, plusieurs études récentes concluent que la vie en milieu urbain est associée à un risque plus élevé de développer une schizophrénie comparé à la vie en milieu rural (Marcelis, Navarro-Mateu, Murray, Selten, & Van Os, 1998; Tandon et al., 2008). De plus, une étude danoise a permis d'affirmer que le nombre d'années passées en zone urbaine lors de l'enfance augmente significativement le risque de développer une schizophrénie (McGrath et al., 2004; Pedersen & Mortensen, 2001). Notons également que l'incidence de la schizophrénie est plus élevée chez les personnes immigrantes (McGrath et al., 2004; Tandon et al., 2008).

Enfin, parmi le groupe présentant des symptômes positifs, les hallucinations sont présentes chez plus de la moitié des individus atteints de schizophrénie (Cutting, 1990). Les hallucinations auditives verbales, qui sont des perceptions langagières en l'absence de stimuli externes appropriés, touchent de 60 à 80 % de ce même groupe (Kuhn & Gallinat, 2010). Pour ce qui est des délires, 90 % des schizophrènes présentent ce type de symptômes à un moment donné de leur maladie (Cutting, 2002).

1.1.5 Aspects génétiques de la schizophrénie

Depuis les années 80, certains résultats intéressants permettaient de penser que la schizophrénie serait associée au pedigree familial (Kendler, 1983; Kendler & Tsuang, 1988). En fait, la prédisposition de la schizophrénie semble vraisemblablement être une fonction de la charge génétique, qui est mise en évidence par le nombre de personnes atteints dans la famille, la proximité de parenté avec le patient et aussi la sévérité du portrait clinique. Plusieurs études

de jumeaux et d'adoption ont été utilisées pour établir une base génétique de la schizophrénie (McGuffin, Owen, & Farmer, 1995). Dans approximativement 50 % des cas de jumeaux monozygotes, les deux enfants développent la schizophrénie (Mortensen et al., 1999). Comparativement à la population générale, les risques sont approximativement dix fois plus élevés chez les parents de premier degré d'un patient schizophrène (Maier et al., 2002). Étant donné que le taux de concordance est plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes, les causes génétiques de la schizophrénie ne sont pas à négliger. Bien que les études sur les causes génétiques de la schizophrénie prennent beaucoup de place, la réalité semble être beaucoup plus complexe et nuancée. En clair, des facteurs autres que génétiques doivent être présents pour que la maladie survienne. À ce titre, il faut souligner que plus des deux tiers des individus touchés par la schizophrénie n'ont pas de parenté affectée par ce même trouble psychiatrique (Kendler & Diehl, 1993).

Par contre, il y a longtemps que l'hypothèse selon laquelle la schizophrénie serait le résultat de l'altération d'un seul gène est rejetée, puisque cette explication ne prend pas en compte le caractère complexe du phénomène. De nos jours, on considère comme vraisemblable que plusieurs gènes soient impliqués dans la schizophrénie. Chacun, individuellement, aurait une incidence minime, mais une fois combinés, ceux-ci produiraient le phénotype de la schizophrénie (Karayiorgou & Gogos, 2004; Karayiorgou et al., 2004). Donc, selon l'état actuel des connaissances en génétique, la prévalence de la schizophrénie serait de nature polygénique et multifactorielle (Lichtermann, Ekelund, Pukkala, Tanskanen, & Lonnqvist, 2001). Par ailleurs, l'analyse d'études *post mortem* et l'usage de techniques en imagerie cérébrale ont permis d'acquérir de nouvelles connaissances importantes sur la physiopathologie de la schizophrénie. Plusieurs anomalies au niveau des structures cérébrales pourraient jouer un rôle central dans la complexité phénoménologique et dans les déficits cognitifs graves tels que l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, les cognitions sociales et les processus émotionnels (Danielyan & Nasrallah, 2009).

1.1.6 Rôle de l'épigénétique entourant l'expression des symptômes

Mis à part la génétique, des facteurs environnementaux sont connus pour intervenir sur le développement anténatal ou infantile. Les infections virales, bactériennes et parasitaires sont souvent pointées du doigt comme facteurs de risques pour la schizophrénie, telles que

l'infection grippale, la toxoplasmose, le borna virus et la rubéole (Koponen et al., 2004; Limosin, Rouillon, Payan, Cohen, & Strub, 2003; Torrey & Yolken, 2003). Également, certaines complications obstétriques telles que l'hypoxie à la naissance (Verdoux & Bourgeois, 1995), l'incompatibilité Rhésus et une mal nutrition de la mère durant le premier trimestre (Bergemann, Parzer, Runnebaum, Resch, & Mundt, 2007; Maki et al., 2005) pourraient jouer un rôle dans le développement de la schizophrénie. De plus, d'autres facteurs survenant après la naissance ont été signalé comme étant prédictif à la schizophrénie, par exemple des troubles du langage, l'anxiété sociale et la préférence pour le jeu solitaire (Helgeland & Torgersen, 2005).

Les mécanismes moléculaires médiateurs de l'interaction entre les gènes et l'environnement sont susceptibles de jouer un rôle significatif dans l'apparition de la maladie. Des travaux récents indiquent que les mécanismes épigénétiques, ou les marqueurs chimiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et les protéines histones, demeurent changeants tout au long de la vie et peuvent être modifiés par des facteurs environnementaux (Roth, Lubin, Sodhi, & Kleinman, 2009). À ce titre, nous pouvons penser que la méthylation de l'ADN jouerait un rôle dans la schizophrénie, conséquemment, la discordance observée au travers des études de jumeaux pourrait être expliquée en partie par des modifications épigénétiques d'ADN (Petronis, 2004). Jusqu'à présent, la méthylation de l'ADN a été examinée pour seulement une poignée de gènes candidats, tel que le gène reelin (RELN), l'acide glutamique décarboxylase gène 67 (GAD1), le gène récepteur de la sérotonine-2A (HTR2A), le gène de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et le facteur neurotrophique (BDNF) (Abdolmaleky, Smith, Zhou, & Thiagalingam, 2008; Aberg et al., 2008; Maeno et al., 2007; Moser et al., 2009; Murphy, O'Reilly, & Singh, 2008; O'Donovan et al., 2008; Petronis, 2000; Shifman et al., 2008; Wijsman et al., 2003). Ainsi, une contribution épigénétique à la schizophrénie serait devenue une hypothèse moléculaire séduisante, mais plusieurs travaux demeurent encore nécessaires pour prouver scientifiquement ce postulat.

Bien qu'il y ait de nombreuses théories très prometteuses, les causes de la schizophrénie sont encore très nébuleuses. La seule affirmation est que des aspects génétiques et environnementaux jouent des rôles importants dans le développement de la schizophrénie (Tandon et al., 2008). C'est la poursuite de l'usage d'un cadre multimodal qui permettra une meilleure compréhension des causes de ce trouble psychiatrique grave. Par contre, il est

important de souligner que la grande majorité des études effectuées dans ce domaine ne fait aucune distinction entre les hommes et les femmes, se penchant uniquement sur un seul et même groupe touché par ce trouble psychiatrique grave. Dans le cadre du présent travail, il sera particulièrement intéressant de s'interroger sur les différences sexuelles marquées chez les individus atteints par la schizophrénie.

1.1.7 Incidence et étiologie en fonction des différences entre les hommes et les femmes

Les différences entre les sexes observées dans la recherche en schizophrénie font partie des aspects rapportés de façon constante dans la recension récente des écrits (Abel, Drake, & Goldstein, 2010; Clemmensen, Vernal, & Steinhausen, 2012; Goldstein et al., 2002; Martin-Reyes et al., 2011). La façon dont les caractéristiques des hommes et des femmes souffrant de schizophrénie divergent, touche autant la prévalence, l'incidence, l'âge de début, le portrait clinique, la réponse au traitement, que le cours de la maladie (Castle, Abel, Takei, & Murray, 1995). Cette question constitue en fait l'un des sujets les plus captivants dans la recherche en schizophrénie. Suivant des observations cliniques et des données épidémiologiques, d'importantes différences sont rapportées entre les hommes et les femmes dans la prévalence et l'expression des troubles psychotiques (Becker et al., 2008).

Le rapport d'incidence moyen entre les hommes et les femmes souffrant de schizophrénie se situe habituellement entre 1,27:1 et 1,54:1, et de façon significative, il dépasse toujours 1 (Abel et al., 2010). De l'adolescence au début de l'âge adulte, le risque de développer la schizophrénie est plus élevé chez les hommes, tandis qu'au-delà de 40 ans, ce risque est plus élevé chez les femmes (Aleman et al., 2003). Alors, il y a un inversement de la prédominance masculine de l'incidence pendant le début de la vingtaine à la prédominance de l'incidence des femmes pour un âge plus avancé.

En général, il est rapporté que les femmes ont un début plus tardif de la maladie et un meilleur pronostic du trouble que les hommes. Par contre, ces deux phénomènes sont apparemment liés l'un à l'autre. Un début précoce de la maladie est associé plus souvent à une symptomatologie aggravée, ce qui veut dire que les hommes auraient un moins bon pronostic,

tandis qu'un début de la maladie tardif, comme chez les femmes, représente un trouble moins malin et permet un pronostic plus favorable (Aleman et al., 2003).

Ce début plus tardif chez la femme amène toutefois d'autres conséquences. Chez un groupe de patients ayant leur premier épisode psychotique, les femmes présentent significativement moins de pensées illogiques que les hommes, mais elles sont plus anxieuses, elles ont des affects inappropriés, ainsi que des comportements hors normes (Szymanski et al., 1995). De plus, certains symptômes positifs spécifiques, tels que la paranoïa, les délires de persécution ou les hallucinations auditives semblent être présents à plus forte intensité chez les femmes (Abel et al., 2010).

Par ailleurs, il est courant de constater que les hommes démontrent un niveau plus élevé de symptômes négatifs que les femmes (Morgan, Castle, & Jablensky, 2008). Certains facteurs, associés à une moins bonne progression du trouble à court et à moyen terme, sont principalement associés au sexe masculin, notamment la présence de symptômes négatifs en grande fréquence et en forte intensité, la présence de symptômes cognitifs et le début précoce de la maladie (Abel et al., 2010).

Si l'âge du début de la maladie, le profil et l'expression des symptômes sont des caractéristiques différentes entre hommes et femmes, les résultats associés ne nous renseignent pas sur les causes de ces différences. Certains chercheurs adhèrent à l'hypothèse selon laquelle les différences sexuelles s'expriment différemment au cours du développement pourraient suggérer que des différences hormonales influencent l'expression des symptômes en schizophrénie (Abel et al., 2010; Kulkarni, Hayes, & Gavrilidis, 2012). Des études ont tenté d'investiguer les variations hormonales en période de ménopause et ont montré que les femmes répondent plus rapidement et plus fortement aux antipsychotiques dans la période de préménopause, mais elles sont toutefois sujettes à des effets secondaires plus importants (Leung & Chue, 2000).

À ce propos, Abel et Col. (2010) propose l'hypothèse que la présence de différences significatives entre les hommes et les femmes atteints de schizophrénie découle directement de l'interaction des hormones sexuelles et des différences sexuelles du développement neurologique et psychosocial (Abel et al., 2010). Au cours des années 90, plusieurs théories ont été proposées pour expliquer les différences entre les sexes, par exemple l'hypothèse

associant les variations d'œstrogène avec les symptômes. En effet, suivant cette hypothèse, les œstrogènes, à cause de leurs actions antagonistes sur la production de dopamine, auraient des fonctions de protection pour les femmes vis-à-vis de la schizophrénie à l'adolescence (Boerma, van der Stel, van Amelsvoort, Linszen, & de Haan, 2010; Hafner et al., 1994; Kulkarni et al., 2011; Riecher-Rossler, Hafner, Dutsch-Strobel, et al., 1994; Riecher-Rossler, Hafner, Stumbaum, Maurer, & Schmidt, 1994). Ces variations expliqueraient l'augmentation de l'incidence après la ménopause. Une autre hormone importante dans la reproduction, la progestérone, a également été impliquée (même si la preuve est plutôt émergente) dans la physiopathologie de la schizophrénie (Guest et al., 2011; Sanchez, Bourque, Morissette, & Di Paolo, 2010). Par exemple, une de nos études récentes a révélé des corrélations significatives entre les niveaux de progestérone et les activations cérébrales au cours du processus de traitement émotionnel de stimuli visuels chez les hommes, mais non chez les femmes (Champagne, Lakis, Bourque, Lavoie, & Mendrek, 2011; Champagne et al., 2012). Cependant, il se peut que ce ne soit pas les niveaux absolus de la progestérone ou de l'œstrogène qui soient essentiels pour le fonctionnement cérébral dans la population générale et dans la pathophysiologie de la schizophrénie, mais plutôt leur rapport relatif.

D'ailleurs, les premières études se penchant sur les taux d'hormones gonadiques chez les individus souffrant de schizophrénie ont signalé un retard pubertaire et un faible taux de testostérone chez les hommes souffrant de schizophrénie (Kline et al., 1968). Toutefois, des études effectuées par la suite n'ont pas démontré cet effet (Ceskova, Prikryl, & Kasperek, 2007; Oades & Schepker, 1994; Rinieris, Markianos, Hatzimanolis, & Stefanis, 1985). Des recherches plus récentes ont établi que la concentration plasmatique de la testostérone est inversement corrélée avec la sévérité des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes de sexe masculin (Akhondzadeh et al., 2006; Ko et al., 2007; Shirayama, Hashimoto, Suzuki, & Higuchi, 2002). Toujours concernant les niveaux de testostérone chez les patients schizophrènes, Mendrek et Lakis ont constaté une diminution des niveaux de testostérone chez les patients de sexe masculin par rapport aux contrôles du même sexe et, de façon inattendue, des niveaux accrus de testostérone ont été décelés chez les patientes (Mendrek, Lakis, & Jimenez, 2011). Dans une étude examinant les niveaux de testostérone et d'œstradiol salivaire chez les adolescents présentant un risque élevé de psychose, les niveaux de testostérone étaient significativement plus faibles chez les adolescents présentant des symptômes avant-coureurs

que les adolescents contrôles non cliniques (aucune différence entre les groupes n'a été observée pour l'œstradiol) (van Rijn et al., 2011). Cette étude démontre clairement que l'investigation des facteurs neuroendocriniens pourrait accroître notre compréhension des voies de développement « à risque » de la maladie et pourrait ainsi aider à la recherche de marqueurs de risque précoces de la psychose.

Malgré toutes les preuves concernant les différences sexuelles existant en schizophrénie, dans le cadre des études scientifiques en psychiatrie et dans l'univers de la pratique clinique, les considérations vis-à-vis du sexe sont encore rares et plutôt théoriques. Par ailleurs, les traitements disponibles sont basés presque exclusivement sur des résultats obtenus à partir d'études portant sur des participants masculins (animal ou humain) (Johnson & Stewart, 2010).

En conclusion, au fil du temps, les études scientifiques nous ont permis de comprendre et de définir plus spécifiquement la schizophrénie. Il est possible d'affirmer que la schizophrénie est une maladie dévastatrice de par son retentissement psychologique associé aux symptômes négatifs et positifs et par ses conséquences socioprofessionnelles invalidantes. Malheureusement, le pronostic de la schizophrénie est très varié et en fait un trouble psychiatrique complexe. Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux seraient en cause. À ce jour, les hypothèses physiopathologiques sont nombreuses, mais aucune n'est suffisante à elle seule pour expliquer cette maladie. C'est dans ce contexte que les techniques modernes d'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle tentent de repérer des anomalies cérébrales ou plutôt des dysfonctionnements de circuits neuronaux qui nous permettraient de pousser davantage nos connaissances concernant les causes de ce trouble. En se basant sur la recension, il est important de tenir en compte le facteur sexuel ayant des influences marquées sur plusieurs sphères de la schizophrénie, tels que l'incidence, le pronostic, l'étiologie, *etc.*

Dans ce mémoire, nous allons mettre l'accent sur l'étude de l'activité électrocorticale par l'électro-encéphalographie (EEG) et les potentiels évoqués cognitifs (PÉC), comme moyen de caractériser les anomalies fonctionnelles dans la schizophrénie. Une grande partie de la recherche a été motivée par la conviction que la schizophrénie est un trouble de la cognition, et donc la méthodologie EEG, avec sa résolution temporelle excellente et sa

sensibilité aux paramètres cognitifs, fournit un indice utile des processus mentaux, qui peuvent contribuer à la présentation clinique de la schizophrénie.

Alors, dans la section qui suit, nous verrons en premier lieu l'utilisation possible des PÉC en schizophrénie, en précisant certaines composantes étudiées et leurs significations possibles. En deuxième lieu nous nous pencherons sur les processus cognitifs du traitement des émotions en schizophrénie, plus particulièrement sous un angle neurophysiologique. Enfin, nous nous attarderons sur les différences sexuelles dans le traitement des émotions en schizophrénie mesurées principalement par l'activité électro-corticale.

1.2 Utilisation des potentiels évoqués cognitifs en schizophrénie

1.2.1 Bref historique de l'électrophysiologie cognitive en clinique

En 1929, Hans Berger fait état d'une série d'expériences démontrant la mesure de l'activité électrique cérébrale chez l'humain, simplement en plaçant une électrode sur le cuir chevelu, en amplifiant le signal électrique et en calculant les variations de potentiels électriques en fonction du temps (Fabiani, Gratton, & Coles, 2000). Il nommera cette nouvelle technique l'électroencéphalogramme (EEG). Il est intéressant de noter que Berger fut l'un des premiers à lier l'activité EEG à l'attention, ce qui allait constituer l'un des jalons permettant de lancer le champ de la psychophysiologie cognitive quelques décennies plus tard. À la suite de ces recherches, plusieurs grands physiologistes se sont penchés sur l'étude de l'activité EEG chez l'humain et ont pu approfondir certains résultats exposés par Berger (Adrian & Matthews, 1934; Jasper & Carmichael, 1935).

Dans une perspective purement clinique, ces signaux EEG furent utiles (Jasper, Arfel-Capdeville, & Rasmussen, 1961), et le demeurent encore (Gholipour, Moeller, Pittau, Dubeau, & Gotman, 2011), pour détecter les foyers épileptiques. Par contre, le rapport signal-bruit de l'EEG brut est trop important pour enregistrer des changements subtils liés à des processus cognitifs ou sensori-moteurs, souvent observés dans les populations psychiatriques, sans utiliser des filtres ou des méthodes d'analyses sophistiquées.

Globalement, l'EEG représente l'activité électrique post-synaptique localisée dans les couches supérieures du cortex. Les données obtenues par cette technique représentent en fait la somme des potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs, selon un patron d'activation synchronisé de plusieurs milliers de neurones pyramidaux localisés près des électrodes (Luck, 2005).

En 1935, Pauline et Hallowell Davis ont effectué les premiers enregistrements de potentiels évoqués (PÉ) avec un stimulus sensoriel auditif sur un homme en état d'éveil (Davis, 1939). Dès lors, les chercheurs bénéficiaient d'outils pour extraire un tracé de PÉ à partir de plusieurs essais moyennés de tracés EEG, liés aux sensations physiques avec stimulation d'un nerf périphérique (Dawson, 1947). À cette époque, les enregistrements et le traitement du signal s'effectuaient d'une manière purement mécanique.

Ainsi, l'histoire des PÉ est liée de très près à celle du développement des technologies informatiques permettant d'extraire les PÉ des oscillations d'arrière-plan des EEG. Ce n'est qu'en 1962 que la première publication incluant une déflexion de PÉ fut associée à certains processus cognitifs tels que l'orientation de l'attention ou la préparation motrice (Galambos & Sheatz, 1962), permettant de lancer le champ des PÉC, aussi nommé potentiels associés aux événements. L'utilisation des PÉC en recherche clinique est maintenant bien établie dans le domaine de la neuropsychologie et des neurosciences cognitives (Fabiani et al., 2000). Cette technique nous permettra d'étudier des populations psychiatriques, dont celle atteinte de schizophrénie qui fut l'une des premières populations cliniques à avoir été étudiée avec les PÉC (Levit, Sutton, & Zubin, 1973).

1.2.2 Quelques composantes de potentiels évoqués cognitifs étudiées en schizophrénie

En somme, les potentiels évoqués sont des fluctuations de voltage dans un segment du tracé EEG qui se manifestent dans l'anticipation d'une réponse ou en réponse à un événement cognitif précis. Pour améliorer le rapport signal-bruit de l'EEG, nous bénéficions de procédures de moyennage permettant de faire émerger le signal de l'activité neuronale associée à des réponses sensorielles, cognitives et motrices spécifiques (Luck, 2005). À la suite du moyennage des segments d'EEG bruts, des déflexions positives et négatives émergent en composantes de potentiels évoqués sensibles aux changements cognitifs¹. Dans les prochaines sections, nous décrirons les trois composantes principales qui furent parmi les plus utilisées avec des patients atteints de schizophrénie et qui seront étudiées dans le présent travail, c'est-à-dire la composante P200 la composante N200 et la composante P300.

¹ Les composantes des PÉC sont habituellement nommées par une lettre, soit le « P » ou le « N », qui représente la polarité ou valence électrique suivie d'un nombre, indiquant le temps d'apparition maximum de la composante, *i.e.* la latence en ms après le début de la présentation du stimulus. Par exemple, la composante P300 reflète une déviation positive avec un pic autour de 300 ms suivant le stimulus. Il est aussi possible d'identifier une composante en fonction de sa distribution topographique sur le scalp. Une autre caractéristique intéressante des PÉC réside dans le fait qu'ils ne sont pas directement liés aux attributs physiques d'un stimulus (*i.e.* exogènes), mais plutôt au traitement cognitif du stimulus (*i.e.* endogènes). Pour les besoins du présent travail, il sera question uniquement des composantes P200, N200 et P300 qui sont généralement présentes dans une tâche de présentation de stimuli visuelle.

1.2.2.1 Composante P200

D'abord, la composante P200 est constituée d'une déflexion positive, prenant forme vers 200 millisecondes (ms) (variant entre 150 et 275 ms), après l'apparition du stimulus. La P200 est distribuée dans les régions antérieures et aussi dans les zones pariéto-occipitales. Bien que les études sur la P200 soient plutôt rares et que la plupart de celles-ci s'expriment dans le domaine auditif (Bendixen, SanMiguel, & Schroger, 2012), il semble qu'il y ait un certain consensus sur l'implication de la P200 dans le traitement perceptif modulé par l'attention (Freunberger, Klimesch, Doppelmayr, & Holler, 2007) et dans les processus d'encodage des stimuli (Crowley & Colrain, 2004). Ainsi, la P200 pourrait refléter une étape nécessaire dans la réponse d'orientation vers les stimulations pertinentes, afin de permettre l'allocation ultérieure des ressources attentionnelles par les régions cérébrales postérieures responsables de la complétion et de l'intégration des informations sensorielles. Selon les analyses de sources génératrices, cette composante serait associée à une activité frontale médioventrale impliquant notamment le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (Potts, 2004; Potts, Patel, & Azzam, 2004), des régions cérébrales auxquelles on attribue un rôle prépondérant sur le plan motivationnel. D'après les études de Potts (1996 et 1998), la P200 à prédominance topographique frontale serait évoquée indépendamment par la modalité sensorielle de stimulation, à la fois par des stimuli auditifs et visuels (Potts, Dien, Hartry-Speiser, McDougal, & Tucker, 1998; Potts, Lioiti, Tucker, & Posner, 1996), et par le type de réponse exigée, c'est-à-dire implicite ou explicite (Potts, 2004). La P200 représente généralement une réponse exogène, c'est-à-dire qui désigne les modifications consécutives à une stimulation externe et observable (Crowley & Colrain, 2004) et reflète la discrimination précoce des stimuli et des processus de sélection d'une réponse (Di Russo, Taddei, Aprile, & Spinelli, 2006).

Peu d'études se sont attardées spécifiquement à la P200 produite chez une population atteinte de schizophrénie. Dans le cadre de ces études, la grande majorité utilisait des stimuli auditifs. Une méta-analyse effectuée par Ferreira-Santos *et coll.* (2012) soutient que la P200 serait associée à des déficits fonctionnels dans la schizophrénie. Or, dans certaine condition, la P200 est produite de façon automatique lors de l'exécution d'une tâche auditive, alors elle semble être en lien avec l'encodage des stimuli précoces dans le cortex auditif. Par contre, cette composante est sujette à une modification cognitive et peut refléter les mécanismes de

l'attention automatique, ce qui serait associé au traitement de l'information non pertinente à la tâche (Ferreira-Santos et al., 2012). Utilisant une tâche de type *oddball* avec des stimuli auditifs, certains chercheurs ont observé des amplitudes similaires de la composante P200 entre les patients schizophrènes et les individus du groupe contrôle (Ford et al., 1994; Kogoj, Pirtosek, Tomori, & Vodusek, 2005; Muir, St Clair, & Blackwood, 1991; Winterer, Egan, Radler, Coppola, & Weinberger, 2001). D'un autre côté, plusieurs études similaires ont démontré une diminution significative de l'amplitude de la P200 auditive (Blackwood et al., 1987; Boutros, Korzyukov, Jansen, Feingold, & Bell, 2004; Frangou et al., 1997; Gilmore, Clementz, & Buckley, 2005; O'Donnell, Vohs, Hetrick, Carroll, & Shekhar, 2004; Salisbury, Collins, & McCarley, 2010; Williams, Gordon, Wright, & Bahramali, 2000) et une augmentation de l'amplitude liée à la composante P200 auditive (Bahramali, Lim, Rennie, Meares, & Gordon, 2001; Garcia-Larrea, Lukaszewicz, & Mauguire, 1992) chez les patients souffrant de schizophrénie. Les différences entre ces études pourraient s'expliquer, entre autres, par des divergences entre les groupes, certains ayant une dizaine de participants, alors que d'autres ont plus de quelques centaines de participants, certains ont sélectionné des hommes uniquement alors que d'autres ont amalgamé des hommes et des femmes dans un même groupe. Par ailleurs, les divergences dans les résultats pourraient s'expliquer par les différences dans les paradigmes expérimentaux, tels que les stimuli auditifs présentés aux participants (fréquence ou intensité) ou par le biais de sélection des participants en tant que tel. Aussi les doses de médicaments, l'âge des participants, la chronicité de la maladie, les troubles de comorbidités possibles entre les différents groupes ne sont que quelques explications possibles aux différences répertoriées dans les études sur la P200 lors de la tâche *oddball* auditive chez les participants schizophrènes. La contradiction de ces résultats souligne l'importance de s'attarder davantage à cette composante peu connue dans le domaine de la schizophrénie.

Également, une étude récente portant sur la schizophrénie menée par Pinheiro et al. (2013) s'est aussi penché sur la composante P200 en utilisant des stimuli auditifs. Par contre, cette étude s'intéressait au processus de prosodie émotionnelle. Ces chercheurs ont démontré une augmentation de l'amplitude de la P200, lors de la présentation de certains stimuli déplaisants, se composant de phrases sémantiquement significatives et lors de la présentation des stimuli plaisants, peu importe s'ils s'agissaient de phrases avec ou sans contenu

sémantique, c'est-à-dire qu'il pouvait y avoir des phrases sémantiquement incompréhensible ayant un ton de voix heureux et des phrases sémantiquement significatives (Pinheiro et al., 2013). Ces résultats indiquent une difficulté spécifique à extraire la saillance émotionnelle pour les stimuli plaisants, ce qui cadre avec la théorie du déficit dans la perception des émotions plaisantes chez les individus schizophrène (Loughland, Williams, & Gordon, 2002).

À notre connaissance aucune étude se penchant sur la composante P200 en schizophrénie n'a investigué spécifiquement le traitement des émotions lié à des stimuli visuels. Alors, envisager de se pencher sur un tel paradigme expérimental et, en plus, faire une discrimination entre les hommes et les femmes nous semble novateur.

1.2.2.2 Composante N200

La composante N200 atteint son amplitude maximale à environ 200 ms (variant entre 200 et 350 ms environ) suivant l'apparition d'un stimulus. La N200 est principalement observée sur les régions antérieures et a été parfois associée au contrôle des fonctions exécutives (Folstein & Van Petten, 2008). L'interprétation théorique la plus fréquemment utilisée pour décrire les effets sur la N200 frontale est que l'attention sélective est activée par les stimuli qui représente l'évaluation des caractéristiques de l'image qui est guidée par les qualités perceptuelles d'activation, pour un processus émotionnel ultérieur de haut niveau (Dolcos & Cabeza, 2002; Schupp, Junghofer, Weike, & Hamm, 2004).

Dans une perspective clinique, une latence différente de la N200 est observée chez les patients schizophrènes, soit lors d'une tâche d'oddball auditive. Ainsi, un délai est remarqué pour le groupe atteint de schizophrénie, lors des stimuli auditifs rares, et non chez le groupe contrôle (Demiralp et al., 2002; Ogura et al., 1991; Rentrop et al., 2011). Ces données sont interprétées comme étant le reflet d'un ralentissement du processus de classification ou du processus de sélection de réponses. La N200 observée en réponse à des stimuli auditifs est connue pour présenter une amplitude moins importante, chez les individus atteints de schizophrénie, alors que pour certaines tâches auditives le groupe schizophrène n'affiche pratiquement aucune N200 (Foxy et al., 2011; O'Donnell et al., 1994; Salisbury, O'Donnell, McCarley, Shenton, & Benavage, 1994). Il est intéressant de noter que la N200 est aussi corrélée avec des anomalies neuroanatomiques (par exemple avec le volume du lobe temporal médian et avec le volume de la région néocorticale) dans la schizophrénie (Egan et al., 1994;

O'Donnell et al., 1993). De plus, la latence de la N200 a été associée aux symptômes négatifs vécus par les personnes schizophrènes (Demiralp et al., 2002; Stefansson & Jonsdottir, 1996).

Encore ici, peu de données sont fournies pour comprendre les interactions entre la N200, les différences sexuelles, la symptomatologie et les émotions. Puisque la composante N200 serait associée à l'attention sélective et représenterait le début d'un processus de traitement émotionnel complexe, il est très pertinent de se pencher davantage sur son implication possible dans le trouble de la schizophrénie. Étant donné qu'il a aussi été démontré que la N200 est associée aux symptômes négatifs, se peut-il que les symptômes négatifs tels que l'anhédonie et l'émoussement affectif soient issus d'une problématique très précoce du traitement perceptuel de certains stimuli émotionnels? Plus de recherches sont donc nécessaires pour trouver une explication adéquate de l'altération de la composante N200 observée chez les schizophrènes.

1.2.2.3 Composante P300

Cette composante est constituée d'une déflexion positive, relativement importante par rapport aux autres composantes, prenant forme entre 250 et 500 ms après la présentation du stimulus (Polich, 2007). Traditionnellement, cette P300 est associée au processus de prise de décision, à la probabilité d'apparition du stimulus (Duncan-Johnson & Donchin, 1982) et à la mise en contexte de la mémoire de travail (Verleger, 2008). Cette P300 apparaît de façon très robuste durant une tâche de « oddball » où une série de stimuli différents apparaissent avec des probabilités contrastées. Dans ce contexte, l'amplitude de la P300 est plus élevée pour les stimuli présentés plus rarement par rapport à ceux présentés plus fréquemment (Pfefferbaum, Ford, White, & Roth, 1989). Cette composante apparaît toutefois dans une variété de contextes et reflète probablement plusieurs processus cognitifs qui se chevauchent temporellement et spatialement. D'après la recension, la P300 reflète principalement les processus cognitifs impliqués dans l'évaluation et la catégorisation des stimuli (Polich, 2007). De plus, cette composante est généralement associée aux mécanismes attentionnels et à la mémoire (Luck, 2011).

La P300 est de loin la composante la plus étudiée depuis les 50 dernières années et de multiples études ont tenté de la localiser spatialement. Nous connaissons donc relativement bien les fonctions liées à la P300, mais qu'en est-il de ses sources génératrices? Contrairement

à ce que l'on croyait ce ne serait pas seulement les régions sous-corticales, telles que l'hippocampe ou le thalamus, qui seraient responsables de générer la P300. Les enregistrements intracérébraux, de lésion et d'IRMf ont souligné l'importance des lobes frontaux et temporaux et des zones cingulaires comme générateurs de cette composante (Clark, Fannon, Lai, Benson, & Bauer, 2000; Hansenne, 2000; Sabeti, Moradi, & Katebi, 2011; Stevens, Skudlarski, Gatenby, & Gore, 2000). Suivant des études récentes, l'origine de la P300 viendrait d'un vaste réseau neuronal et non pas d'une région spécifique (Brazdil et al., 2005; Sabeti et al., 2011), mais il n'existe toujours pas de consensus à ce sujet.

De nombreuses études en neurophysiologie clinique ont utilisé la composante P300 comme marqueur ou comme outil d'investigation des processus cognitifs dans la schizophrénie. La première étude EEG en schizophrénie a été effectuée par Roth et Cannon en 1972, les résultats montraient que l'amplitude de l'onde P300 était réduite dans le groupe clinique en comparaison à un groupe contrôle (Roth & Cannon, 1972). Comme il n'existait aucun marqueur clinique de cette maladie psychiatrique à l'époque, ces résultats ont été accueillis avec beaucoup d'enthousiasme. Par la suite, d'autres études ont confirmé que la schizophrénie était caractérisée par une réduction de l'amplitude de la P300 (Hill & Weisbrod, 1999; Jeon & Polich, 2003). Il est intéressant de souligner qu'une amplitude réduite de la composante P300 des PÉC a été longtemps associée à la schizophrénie, même chez les patients en rémission, ce qui serait lié aux symptômes négatifs durables, à une baisse de l'attention et à une réduction du volume de la matière grise dans cette population (Ford, 1999). Cependant, plusieurs données suggèrent que les caractéristiques cliniques des patients, le niveau d'éducation, le sexe des patients ainsi que les types de paradigmes utilisés pour enregistrer cette composante jouent un rôle primordial. La compréhension de ces facteurs est une étape cruciale pour l'utilisation de cet indice en clinique (Jeon & Polich, 2003).

D'après quelques auteurs, les anomalies reflétées par la composante P300 chez les individus atteints de schizophrénie ne seraient pas dues exclusivement à une altération du traitement des processus attentionnels permettant de sélectionner volontairement des stimuli dans l'environnement et traiter la nouveauté, mais seraient plutôt la conséquence de déficits plus précoces (Alain, Bernstein, Cortese, Yu, & Zipursky, 2002). À ce titre, les patients semblent traiter correctement l'information, mais celle-ci serait dégradée en raison d'un mauvais décodage précoce (Foxe, Doniger, & Javitt, 2001). Ce qui explique l'importance de

tenir compte des composantes plus précoces que la P300. Toutefois, les travaux de van der Stelt, Frye, Lieberman et Belger n'appuient pas cette hypothèse (van der Stelt, Frye, Lieberman, & Belger, 2004). D'après ce groupe de chercheurs, les déficits cognitifs dépendant de l'attention sélective chez les individus schizophrènes ne seraient pas en lien avec les composantes précoces associés au traitement sensoriel, perceptif et cognitif primaire. C'est-à-dire que la schizophrénie serait caractérisée par des lacunes fondamentales touchant les fonctions supérieures d'intégration qui produiraient des déficits dans l'analyse et la représentation du contexte des stimuli qui guide le comportement (van der Stelt et al., 2004). Ce qui supporte, également, l'importance de tenir compte des composantes plus tardives telles que la composante P300.

En se basant sur les connaissances déjà acquises, la composante P300 semble démontrer un lien entre les symptômes observables chez les individus atteints par la schizophrénie et les changements dans les mesures de l'activité électro-corticale. Cependant, la compréhension des processus neurophysiologiques sous-jacents au traitement des émotions devraient être davantage investiguées pour pouvoir démontrer plus clairement un lien entre le traitement des émotions et la symptomatologie associée à la schizophrénie.

1.3 Traitement des émotions dans la schizophrénie

L'altération des fonctions émotionnelles chez les personnes atteintes de schizophrénie est connue depuis plus d'un siècle à l'époque de Kraepelin et de Bleuler, telle que décrite dans la première section du présent travail. À la fin des années 1990, des études ont démontré que la perception des émotions était beaucoup plus altérée chez les personnes ayant un diagnostic de schizophrénie, que chez plusieurs groupes témoins faisant partie de la population psychiatrique, notamment les troubles de l'humeur (Addington & Addington, 1998; Gaebel & Wolwer, 1992). La schizophrénie est associée à une déficience dans les processus émotionnels incluant l'expressivité des émotions qui peut être altérée et la diminution de l'anticipation des événements selon le principe d'hédonisme (Blanchard & Cohen, 2006), l'augmentation des traits affectifs négatifs (Horan, Blanchard, Clark, & Green, 2008), les troubles de la perception, des signaux socio-affectifs (Hoekert, Kahn, Pijnenborg, & Aleman, 2007) et une plus forte expérience des émotions déplaisantes (Cohen & Minor, 2010). Mais comment

sonder la perception des émotions dans cette population? L'une des façons, peu exploitée, est d'utiliser des stimuli émotionnels.

À ce jour, le peu d'études qui se sont penchées sur le traitement émotionnel chez les personnes atteintes de schizophrénie, ont uniquement mis l'accent sur cet effet de valence des stimuli. Ainsi, dans la recherche portant sur les émotions, il est très fréquent de diviser les stimuli en deux catégories par rapport à la valence, c'est-à-dire soit l'attraction intrinsèque (valence plaisante) ou l'aversion intrinsèque (valence déplaisante) vis-à-vis d'une personne, d'un objet ou d'une situation. Cependant, une deuxième dimension des émotions semble être très importante pour comprendre les processus émotionnels, soit l'intensité de la réaction face aux stimuli, c'est-à-dire l'activation. Cette dimension des émotions est généralement aussi divisée en deux catégories distinctes, soit associée à une activation émotionnelle élevée ou faible. Les dimensions de valence et d'activation ont souvent été utilisées dans les études portant sur la mémorisation d'images représentant des scènes émotionnelles complexes, par exemple des paysages, des animaux, des scènes de crimes, des scènes érotiques, etc. (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990). Sur le plan comportemental, il a été observé que les stimuli à valence plaisante sont reconnus plus rapidement que les stimuli neutres ou négatifs (Kissler & Hauswald, 2008; Smith, Dolan, & Rugg, 2004; Van Strien, Langeslag, Strekalova, Gootjes, & Franken, 2009). Sur le plan électrophysiologique, des études ont également constaté que les stimuli émotionnels suscitent de plus grandes amplitudes de PÉC que ne le font les stimuli neutres (Dolcos & Cabeza, 2002; Johnston, Miller, & Burleson, 1986; McNeely, Dywan, & Segalowitz, 2004; Schupp et al., 2000).

Malgré le consensus dans la recension scientifique concernant l'augmentation de l'amplitude des PÉC lors de la présentation de stimuli émotionnels comparativement aux stimuli neutres, il existe une discordance dans les résultats concernant l'amplitude des PÉC associée aux stimuli plaisants et déplaisants. Certaines études démontrent que des images déplaisantes engendrent une composante P200 et une P300 d'amplitude plus importante (Carretie, Mercado, Tapia, & Hinojosa, 2001; Ito, Larsen, Smith, & Cacioppo, 1998; Wylie & Tregellas, 2010), tandis que d'autres recherches ont démontré que des images plaisantes provoquent des composantes N200 et P300 d'amplitude plus grande (Delplanque, Lavoie, Hot, Silvert, & Sequeira, 2004; Kwapil, Raulin, & Midthun, 2000). Aussi Lithari et al. (2010) ont trouvé une amplitude augmentée pour les composantes P200 et P300 en réponse à des stimuli

plaisants et des composantes N100 et N200 d'amplitude plus grande en réponse à des stimuli déplaisants (Lithari et al., 2010).

Les écarts dans les données des PÉC relatés ci-haut sont explicables par plusieurs facteurs. Dans une recension des écrits sur le thème du traitement des images émotionnelles, Olofsson et al. (2008) suggèrent que la valence est traitée de façon précoce, donc affecte aussi l'attention comme la composante P100 et la composante N200, alors que l'activation est responsable du changement des composantes plus tardives, c'est-à-dire à partir de 300 ms (Olofsson, Nordin, Sequeira, & Polich, 2008). Une grande partie des études antérieures n'a pas contrôlé pour la dimension de l'activation. Pour celles qui l'ont fait, les données montrent que des images à activation élevée engendrent des PÉC d'amplitude plus grande que les images à faible activation (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer, & Lang, 2000; Rozenkrants, Olofsson, & Polich, 2008; Van Strien et al., 2009).

Alors, la valence et l'activation des images sont des dimensions qui contribuent aux effets des émotions, tant sur le plan comportemental que sur le plan électrocortical. Cependant, ces deux dimensions sont différentes, c'est pourquoi il est essentiel de les examiner de façon indépendante. Dans le présent travail, nous proposons une alternative pratique pour étudier le traitement des émotions, soit l'*International Affective Picture System* (IAPS) (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008) qui est largement utilisé dans les études sur les émotions. Ce système d'images a été développé pour fournir un large éventail de photographies standardisées, émotionnellement évocatrices et accessibles au niveau international. Ces photographies représentent un large éventail de catégories sémantiques, par exemple des animaux, des gens, des paysages, des objets, des scènes de guerre, des interactions sexuelles, des maladies et d'autres. Les caractéristiques des stimuli de ce système se basent principalement sur les dimensions de valence et d'activation et l'IAPS a été largement utilisé dans le domaine de l'électrophysiologie cognitive, ainsi que dans les études de neuroimagerie (Champagne et al., 2012; Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2004; Hajcak, MacNamara, & Olvet, 2010; Kober et al., 2008; Kujawa, Klein, & Hajcak, 2012; Lakis, Jimenez, et al., 2011).

Depuis quelques années, des études en imagerie cérébrale fonctionnelle ont analysé les substrats neuronaux pouvant sous-tendre certains processus émotionnels chez les schizophrènes. Une méta-analyse effectuée par Taylor et al. (2012) a mise en évidence des différences significatives lors de certains processus de traitement des émotions chez les

individus touchés par la schizophrénie. Lors d'une expérience émotionnelle (sentiment spécifique induit par un stimulus émotionnel), les sujets du groupe contrôle montraient une plus grande activation dans le lobe occipital gauche, alors que pour les tâches de perception émotionnelle, les sujets atteints de schizophrénie démontraient une activation réduite de l'amygdale (bilatérale), des aires visuelles, du cortex cingulaire antérieur, du cortex frontal dorsolatéral, du cortex frontal médian et des structures sous-corticales et une activation accrue du cunéus, du lobe pariétal, du gyrus précentral et du gyrus temporal supérieur (Taylor et al., 2012).

De même que chez les participants schizophrènes, il est fréquent de retrouver une activation globale diminuée pour les stimuli à valence déplaisante, comparativement aux stimuli neutres, lors de tâches de traitement des émotions et de mémoire émotionnelle (Lakis, Jimenez, et al., 2011; Schneider et al., 1998; Takahashi et al., 2004). Lakis et al. (2011) ont observé, lors d'une tâche de mémorisation d'images déplaisantes, des activations cérébrales dans le cortex temporal inférieur et moyen, le précunéus, le cervelet, le cortex préfrontal (orbitofrontal, supérieur et moyen) et le gyrus cingulaire moyen chez les individus contrôles, alors que chez les patients schizophrènes, ceux-ci ont observé des activations significatives uniquement dans le cortex temporal moyen. Également, chez les individus atteints de schizophrénie, il est fréquent d'observer une augmentation des activations cérébrales dans le gyrus frontal moyen, le précunéus et le gyrus cingulaire médian en réponse à des stimuli neutres comparativement aux individus contrôles (Lakis, Jimenez, et al., 2011), ce qui est en accord avec l'hypothèse que les patients atteints de psychose affective accordent de l'importance à des stimuli et des événements qui devraient normalement être considérés comme neutres (Hall et al., 2008; Holt et al., 2006). Pour ce qui est de l'évaluation subjective de l'activation des stimuli, aucune différence n'était significative entre les participants schizophrènes et ceux du groupe contrôle, c'est-à-dire qu'ils évaluaient les stimuli à activation élevée comme étant plus émotionnel que ceux à faible activation, et ce pour les stimuli à valence plaisante et déplaisante (Lakis, Jimenez, et al., 2011).

En résumé, chez les individus atteints de schizophrénie, il serait fréquent de constater une réduction, du moins une différence, dans les zones engagées par les stimuli émotionnels. Bien que dans certaines conditions, les patients schizophrènes présentent une activation accrue dans des régions corticales en dehors de celles qui sont traditionnellement associée aux

émotions, pouvant peut-être représenter un traitement compensatoire. Les PÉC seraient donc un moyen intéressant de décomposer dans le temps, les processus complexes de traitement des émotions et d'amener des données précises sur l'activité électro-corticale influencée par les dimensions de valence et d'activation des stimuli. Nonobstant les connaissances scientifiques qui soutiennent les différences sexuelles chez les individus atteints de schizophrénie, très peu d'études ne traitent des processus émotionnels et des différences hommes-femmes souffrant de ce trouble psychiatrique en électrophysiologie cognitive.

1.3.1 Interactions cognition-émotion et les différences entre les sexes

Au cours des dernières années, il y a eu un regain d'intérêt quant aux différences neurocognitives entre les sexes. Cet intérêt est dû en partie à la quantité croissante des recensions d'études montrant des différences chimiques et structurelles entre le cerveau des mâles et des femelles dans les études animales (Xiong et al., 2007; Zhang et al., 2008) et chez les humains (Cahill & McGaugh, 1998; Canli, Desmond, Zhao, & Gabrieli, 2002).

Les différences sexuelles ont aussi été démontrées dans les processus cognitifs tels que la mémoire, les émotions et même la vision (Cahill, 2006). Les différences de sexe dans le traitement émotionnel ont suscité un intérêt particulier en raison du potentiel d'application dans la compréhension de la psychopathologie. Par exemple, les différences entre les sexes, dans la prévalence de troubles de l'humeur comme la dépression et l'anxiété, peuvent être liées à la réponse différentielle des femmes et des hommes au stress (Cahill, 2006).

Un grand nombre d'études ont démontré un avantage pour les femmes dans plusieurs processus émotionnels. Par exemple, comparativement aux hommes, les femmes font moins d'erreurs quand vient le temps de décoder les émotions dans les signaux non verbaux (Hall, Carter, & Horgan, 2000; McClure, 2000), elles expriment davantage leurs émotions (Kring & Gordon, 1998), elles sont plus sensibles aux émotions ressenties par d'autres personnes (Dimberg & Lundquist, 1990; Kring & Gordon, 1998; Wild, Erb, & Bartels, 2001) et elles ressentent elles-mêmes de plus grandes réponses psychophysiologiques aux stimuli affectifs (Orozco & Ehlers, 1998).

Certaines différences sexuelles importantes et relativement spécifiques, émanent pour ce qui est des réponses et des perceptions émotionnelles. Au niveau comportemental, nous

observons que les temps de réaction et l'exactitude des réponses sont influencés par le sexe et la valence émotionnelle. Dans une étude récente, Glaser et al. (2012) ont montré qu'en tenant compte à la fois du temps de réponse et des bonnes réponses, les hommes avaient des résultats supérieurs aux femmes lorsque les stimuli étaient déplaisants, et cela quel que soit le niveau d'activation émotionnel, les femmes avaient quant à elles de meilleurs résultats avec les stimuli plaisants (Glaser, Mendrek, Germain, Lakis, & Lavoie, 2012).

Dans la population générale, un corpus très riche de données est disponible, concernant l'existence de différences sexuelles dans les fonctions cérébrales, exprimées durant la présentation de stimuli émotionnels (Mendrek, Mancini-Marie, Fahim, & Stip, 2007). Au sujet des PÉC plus précisément, peu d'études ont permis de contraster à la fois les différences sexuelles et émotionnelles. Toutefois, certaines données ont permis de dégager que chez les femmes, la valence émotionnelle a un impact sur les composantes précoces, alors que l'activation émotionnelle a un impact sur les composantes plus tardives (Delplanque et al., 2004; Glaser et al., 2012). De plus, les femmes démontrent souvent une amplitude plus importante pour la N200 aux images IAPS illustrant des humains, comparativement aux images n'en contenant pas (Proverbio, Adorni, Zani, & Trestianu, 2009). Aussi, les femmes démontrent une plus grande amplitude N200, associée à l'attention sélective, durant la présentation des stimuli déplaisants comparativement aux hommes (Lithari et al., 2010). Également pour la N200, les différences entre les sexes semblent être plus prononcées dans la région centrale et dans l'hémisphère gauche (Lithari et al., 2010). Pour ce qui est de l'amplitude de la P300, elle est plus importante pour les images déplaisantes comparativement aux images neutres, effet observé chez les deux sexes, bien que ce phénomène soit plus important chez les femmes (Han, Fan, & Mao, 2008). Ces résultats concordent avec l'hypothèse que les femmes sont généralement plus sensibles à des stimuli émotionnels et plus particulièrement aux stimuli associés au danger (Williams & Gordon, 2007). Les images IAPS déplaisantes suscitent des effets importants touchant l'amplitude de la P300 dans l'hémisphère gauche chez les femmes, alors que le même effet est observable dans l'hémisphère droit chez les hommes (Gasbarri et al., 2007). De plus, les différences entre les sexes sont observées durant les PÉC précoces, principalement dans les aires antérieures (Lithari et al., 2010).

Cependant, la recension reste quelque peu incohérente en ce qui concerne la nature de ces différences affectives entre les sexes et l'ampleur des différences sexuelles varie

considérablement entre les études (Bradley, Codispoti, Sabatinelli, & Lang, 2001). Selon une recension des écrits, les différences entre les sexes, pour les études utilisant des émotions déplaisantes, ont démontré des résultats plus cohérents par rapport aux émotions à valence plaisantes (Bradley et al., 2001; Davis & Emory, 1995; McManis, Bradley, Berg, Cuthbert, & Lang, 2001; Sharp, van Goozen, & Goodyer, 2006). Toutefois, peu d'études se sont penchées sur les différences entre les sexes dans le contexte des émotions plaisantes. Bien qu'il n'y ait actuellement que peu de preuves pour supporter l'existence de différences sexuelles dans les réactions affectives aux stimuli plaisants en général, des preuves limitées suggèrent que les hommes sont émotionnellement plus attirés par les images érotiques, montrant des cotations subjectives émotionnelles plus élevées et une réponse galvanique de la peau plus importante (Bradley et al., 2001; Chivers, Seto, Lalumière, Laan, & Grimbos, 2010).

Ces différences entre les sexes, concernant les réponses émotionnelles tant comportementales que physiologiques, résultent de certaines distinctions dans l'activité cérébrale. Alors, pour bien comprendre ces dissemblances, il est nécessaire de se pencher sur leur base neuronale. À ce propos, notamment, une méta-analyse des études en neuroimagerie fonctionnelle concernant les processus émotionnels a conclu que les femmes démontreraient une plus grande activation dans les structures limbiques médianes, tandis qu'on observe une plus grande activation dans le cortex postérieur chez les hommes (Wager, Phan, Liberzon, & Taylor, 2003), ce qui pourrait être expliqué par le fait que les hommes accorderaient plus d'attention aux aspects sensoriels des stimuli émotionnels et ils auraient tendance à les traiter en termes d'implications pour l'action requise, alors que les femmes accorderaient plus d'attention à leur propre état affectif engendré par les stimuli émotionnels (Orozco & Ehlers, 1998).

En schizophrénie, il existe des différences sexuelles bien documentées concernant les processus émotionnels comportementaux. En général, les hommes atteints de schizophrénie ont tendance à être plus introvertis et démontrent un affect émoussé, tandis que les femmes atteintes de schizophrénie affichent une plus grande irritabilité et un affect inapproprié (Leung & Chue, 2000). Dans la recension sur la dimension de valence émotionnelle, Heerey et Gold (2007) rapportent que les femmes cote les images à valence plaisante et déplaisante comme étant plus agréables et désagréables respectivement, que les hommes atteints de schizophrénie (Heerey & Gold, 2007). Dans une étude visant à examiner comment les individus atteints de

schizophrénie répondent aux odeurs à valence plaisante et déplaisante, les hommes atteints de schizophrénie ont évalué les odeurs comme moins agréables que les femmes souffrant du même trouble (Moberg et al., 2003), tandis qu'une étude similaire n'a trouvé aucune différence entre les hommes et les femmes dans les évaluations d'odeurs (Hudry, Saoud, D'Amato, Dalery, & Royet, 2002). En ce qui concerne la reconnaissance des émotions, Scholten *et coll.* (2005) ont observé une différence entre les sexes dans la capacité à reconnaître les émotions faciales, en particulier celles qui sont déplaisantes, avec une performance supérieure pour les femmes, en comparaison aux hommes (Scholten, Aleman, Montagne, & Kahn, 2005). D'autres études ont observé le même phénomène, soit que les femmes schizophrènes obtiennent de meilleures performances dans la reconnaissance des émotions faciales que les hommes souffrant du même trouble (Vaskinn et al., 2007; Weiss et al., 2007).

Bien qu'il y ait de nombreuses manifestations des différences entre les sexes dans les fonctions cérébrales associées à diverses tâches émotionnelles et cognitives dans la population (Koch et al., 2007; Wager et al., 2003), celles concernant les différences sexuelles dans l'activation cérébrale, chez les personnes souffrant de schizophrénie sont encore assez rares. Il est intéressant de noter que la majorité des études en neurophysiologie, associées au traitement émotionnel et aux fonctions cognitives chez les schizophrènes, se composent presque exclusivement d'hommes, et même lorsque les femmes sont incluses dans l'échantillon, leur nombre est généralement trop faible pour permettre des comparaisons entre les sexes (Mendrek et al., 2007).

D'ailleurs, un petit nombre d'études en imagerie cérébrale s'est aussi penché sur les distinctions entre les hommes et les femmes souffrant de schizophrénie associé aux processus émotionnels. Entre autres, une recherche a découvert des patrons distincts d'activation cérébrale chez les hommes et les femmes atteints de schizophrénie au cours d'un traitement mnésique non émotionnel (Guillem, Mendrek, Lavoie, Pampoulova, & Stip, 2009) et au cours d'un traitement mnésique émotionnel (Mendrek, Jimenez, Mancini-Marie, Fahim, & Stip, 2011; Mendrek et al., 2007). Aussi, Lakis et al. (2011) ont observé des différences sexuelles chez les schizophrènes concernant les patrons d'activation, lors d'une tâche de mémoire émotionnelle, utilisant des stimuli à valence plaisante et déplaisante, en comparaison au groupe contrôle de même sexe. Chez les femmes atteintes de schizophrénie, comparativement aux femmes du groupe contrôle, une diminution de l'activation cérébrale a été démontré, tant

pour les stimuli à valence déplaisante, plus précisément dans le gyrus cingulaire médian, le cortex pariétal supérieur, le cortex temporal antérieur, le thalamus, l'amygdale et l'hippocampe, que pour les stimuli à valence plaisante dans le vermis du cervelet, la fissure calcarine, le gyrus frontal médian et inférieur et le gyrus lingual (Lakis, Jiménez, et al., 2011). Ces disparités évidentes dans l'activation cérébrale lors d'une tâche de mémoire émotionnelle vont dans le même sens que d'autres études exposant les déficits cognitifs associées à la mémoire épisodique (Achim & Lepage, 2005; Ragland et al., 2005) et au traitement des émotions (Gur, Gunning-Dixon, Turetsky, Bilker, & Gur, 2002; Schneider et al., 1998; Takahashi et al., 2004) chez les personnes atteintes de schizophrénie par rapport aux individus contrôles. Pour ce qui est des hommes atteints de schizophrénie, comparativement aux hommes contrôles, ils démontraient une activation corticale accrue, tant pour la reconnaissance des stimuli déplaisants dans le gyrus préfrontal médian, que pour les stimuli à valence plaisante dans le gyrus temporal inférieur et médian, le cortex pariétal, le gyrus supérieur médian, le gyrus lingual, le cervelet, l'insula, l'amygdale, le cortex temporal antérieur et le gyrus parahippocampique (Lakis, Jiménez, et al., 2011). Cette activation corticale accrue observée chez les hommes atteints de schizophrénie pourrait refléter un effort compensatoire des déficits dans les fonctions du système limbique basal (Gusnard, Akbudak, Shulman, & Raichle, 2001; Hempel, Hempel, Schonknecht, Stippich, & Schroder, 2003; Ochsner, Bunge, Gross, & Gabrieli, 2002a; Taylor, Phan, Decker, & Liberzon, 2003). Cependant, d'autres études doivent être menées pour confirmer leurs résultats et comprendre davantage les mécanismes sous-jacents aux données observées.

En essayant de comprendre les différences sexuelles existantes dans le traitement des émotions, il est impossible de passer outre la plus grande différence physiologique qui peut exister entre les hommes et les femmes, soit l'influence des hormones gonadiques. Les hormones sexuelles sont connues pour agir sur la régulation des réponses émotionnelles et sur l'état affectif des gens. Les fluctuations de la progestérone et des estrogènes sont associées à une vulnérabilité accrue pour les troubles de l'humeur, tandis que la testostérone est principalement associée à la dominance sociale, à l'agressivité et aux comportements antisociaux (van Wingen, Ossewaarde, Backstrom, Hermans, & Fernandez, 2011). Alors, est-ce possible de faire un lien direct entre ces différentes hormones, les processus de traitement

des émotions et les différences sexuelles observables chez les individus atteints par la schizophrénie?

1.3.2 Différences sexuelles, hormonales et émotionnelles en schizophrénie

Concernant le rôle des hormones sexuelles, il a été suggéré qu'elles exercent une très grande influence à deux différents moments de la vie : les hormones gonadiques prénatales qui influencent l'organisation cérébrale pendant le développement fœtal (Collaer & Hines, 1995) et les stéroïdes gonadiques circulant dans le sang qui modulent le fonctionnement cérébral chez les adultes (Kimura, 2002). Les concentrations plasmatiques d'œstrogènes, de progestérone et de testostérone sont nettement différentes chez les femmes et les hommes, on assume que ces distinctions déterminent plusieurs différences sexuelles dans le fonctionnement cérébral (Halpern & Tan, 2001). Plusieurs récepteurs hormonaux sont disposés dans divers régions du cerveau, et ce distinctement entre les hommes et les femmes. Les taux d'hormones gonadiques dans le corps et la disposition de leurs récepteurs dans le cerveau sont des facteurs très importants qui jouent un rôle non négligeable sur certaines fonctions du cerveau (Clark, MacLusky, & Goldman-Rakic, 1988; MacLusky, Naftolin, & Goldman-Rakic, 1986; Stevens & Hamann, 2012). Tel que démontré dans la méta-analyse de Stevens & Hamann (2012), plusieurs résultats corroborent cette hypothèse. Plus précisément, dans le traitement des émotions, une activation plus importante chez les femmes est observée en réponse aux stimuli à valence déplaisante dans l'amygdale et dans l'hypothalamus, avec une activation maximale près du corps mamillaire (Stevens & Hamann, 2012). Une différence entre les sexes dans l'activation de l'hypothalamus est cohérente avec les différences sexuelles dans la distribution des récepteurs corticaux d'hormones stéroïdiennes (Fernandez-Guasti, Kruijver, Fodor, & Swaab, 2000). Ces régions sont densément peuplées de récepteurs d'hormones gonadiques (Clark et al., 1988; MacLusky et al., 1986), ce qui signifie qu'elles sont particulièrement sensibles aux taux d'hormone dans le sang, ceux-ci étant très différent entre les hommes et les femmes. Alors il est justifié de se questionner davantage sur l'implication fonctionnelle des hormones gonadiques sur les processus cognitifs.

Il n'y a pas encore de consensus sur la manière dont les différences sexuelles dans les processus du traitement émotionnel se reflètent dans l'activation des régions cérébrales. Ceci découle du fait que seul un petit nombre d'études ont porté sur les différences entre les

hommes et les femmes dans les processus émotionnelles en comparant directement les réponses affectives et neuronales des femmes et des hommes aux mêmes stimuli. Au meilleur de notre connaissance, aucune recherche n'a investigué cette relation avec les hormones gonadiques et le traitement des émotions chez une population touchée par la schizophrénie, même s'il est bien documenté que des différences comportementales sont observées fluctuant au fil du cycle menstruel chez les femmes souffrant de schizophrénie (Bergemann et al., 2007; Fukuta et al., 2013; Oertelt-Prigione, 2012; Seeman, 2012). Il est tout à fait crédible de croire que ces différences au plan comportemental puissent avoir une cause neurophysiologique associée à l'aspect cyclique des hormones sexuelles.

En somme, les PÉC représentent un ensemble de techniques intéressantes pour investiguer des processus psychophysiologiques complexes comme les émotions. Il est pertinent de se pencher sur la composante P200 qui est associée au traitement perceptif modulé par l'attention et à l'encodage des stimuli précoces. Aussi, la composante N200 qui est principalement activée dans les régions antérieures par les fonctions exécutives qui évoluent avec l'attention sélective et qui prépare à l'activation des processus émotionnels de haut niveau. Finalement, la composante P300 est très importante dans ces fonctions d'évaluation et de catégorisation des stimuli, de prise de décision et de mise en contexte de la mémoire de travail. En se questionnant davantage, il semble y avoir un lien entre les symptômes observables et mesurables chez les schizophrènes et les activations des composantes psychophysiologiques associées au processus émotionnel complexe.

Il est essentiel lors de l'étude du traitement des émotions de prendre en considération les dimensions de valence et d'activation des stimuli. Ces dimensions semblent avoir un lien avec l'amplitude des composantes P200, N200 et P300 selon la chronologie du processus émotionnel. Il est suggéré que la valence soit traitée de façon précoce et serait en lien direct avec l'attention. L'activation des stimuli aurait un impact sur les composantes plus tardives, ce qui signifie que cette dimension jouerait un rôle plus important sur les fonctions de plus haut niveau. Cependant, aucun consensus n'existe à ce jour et d'autres études prenant en considération les deux dimensions des émotions de façon indépendante doivent être menées pour pouvoir appuyer cette hypothèse.

L'altération des fonctions émotionnelles en schizophrénie est connue depuis longtemps. Entre autres, il est fréquent d'observer une augmentation des activités cérébrales en réponse à des stimuli neutres chez les schizophrènes comparativement aux individus du groupe contrôle, alors ils accorderaient de l'importance à des stimuli et des événements qui devraient normalement être considérés comme neutres, alors il est intéressant de se demander s'il existe des différences dans les patrons d'activités cérébrales selon l'activation des stimuli?

Également, l'investigation plus exhaustive des différences chimiques et structurelles entre les cerveaux des hommes et des femmes permettent une compréhension de l'impact de ces dissemblances. Ces connaissances ont un potentiel d'application dans l'explication des causes et de la symptomatologie de la schizophrénie. En se basant sur les études effectuées dans la population en générale, il est possible de dire qu'il existe des différences sexuelles importantes dans les données comportementales, neuroanatomiques et neurophysiologiques associées à des paradigmes expérimentaux des processus émotionnels. Certaines différences sexuelles sont bien documentées chez les individus schizophrènes, surtout pour les données comportementales, par contre très peu d'étude se penchent sur les mécanismes neurophysiologiques qui tentent de comprendre le traitement des émotions.

2 Objectifs et hypothèses

L'investigation du traitement des émotions nous permet de comprendre davantage les comportements, les états psychologiques et les états physiologiques. Comme dans le cas de différents troubles psychiatriques, la schizophrénie fait état de plusieurs différences vis-à-vis de la population générale, concernant les processus affectifs. La présente étude se penche donc sur certains aspects de la psychophysiology cognitive des processus émotionnels, chez les hommes et les femmes souffrant de schizophrénie..

Les hypothèses sont donc émises dans le cadre de deux grandes questions touchant à ces points :

Quels sont les impacts psychophysologiques de la schizophrénie sur le traitement des émotions, en se référant au sexe des individus?

L'un de nos objectifs est de comprendre la nature des interactions entre la symptomatologie et le sexe, en fonction de la valence et de l'activation émotionnelle. Ainsi, en se basant sur la recension, la valence émotionnelle va moduler les composantes précoces (P200 et N200) associées à l'attention sélective, alors que l'activation va moduler la composante plus tardive (P300) liés à l'évaluation et à la catégorisation des stimuli. Cependant, une amplitude des composantes N200 et P300 plus importante devrait être manifeste pour les femmes, lors de la présentation des stimuli à valence déplaisante, comparativement aux hommes, et ce, indépendamment du diagnostic (interaction Sexe x Valence). De plus, nous devrions généralement observer une amplitude plus importante dans l'hémisphère gauche et dans les régions antérieures pour les femmes et dans l'hémisphère droit et dans les régions postérieures chez les hommes (interaction Sexe x Région x Hémisphère). Enfin, nous proposons que les hommes atteints de schizophrénie traitent les émotions différemment des femmes atteints du même trouble. Donc, concrètement, nous devrions observer une atteinte psychophysologique, particulièrement chez les hommes atteints de schizophrénie (interaction groupe x sexe). Si les émotions sont traitées différemment par les hommes et les femmes schizophrènes, cette interaction devrait aussi se refléter lors de la présentation d'image émotionnelle déplaisante (Groupe x Sexe x Valence) pour les composante précoce (N200 et P200), alors que pendant la présentation

d'image à plus ou moins forte activation (interaction Groupe x Sexe x Activation) ces effets seront plus tardif (P300).

Quelle est l'implication des hormones gonadiques sur les symptômes cliniques et le traitement des émotions ?

De façon exploratoire, nous supposons que l'activité électrocorticale sous-tendant le traitement des émotions sera associée aux différents niveaux d'hormones gonadiques, soit la progestérone, l'estrogène pour les femmes et la testostérone chez les hommes. Ces corrélations devraient être moins importantes, ou du moins différentes, chez les individus atteints de schizophrénie puisque ce trouble semble être lié à une perturbation de l'équilibre des hormones gonadiques.

3 Méthode

3.1 Participants

Dix-huit patients schizophrènes (9 hommes et 9 femmes) répondant aux critères diagnostics du DSM-IV pour la schizophrénie (APA, 1994) dans une phase stable de leur maladie et 24 participants contrôles (11 hommes et 13 femmes) ont participé à l'étude. Les groupes ont été appariés pour l'âge, la dominance manuelle (droitier ou gaucher) selon le test d'Edinburg (Oldfield, 1971) et le statut socio-économique des parents (la classification nationale des professions) (Canada, 2001) (*voir* Tableau 1).

Tous les patients ont été réévalués par des psychiatres expérimentés avant d'être affectés au groupe de recherche (DSM-IV, les critères A à E); les troubles affectifs, schizos affectifs et schizophréniformes ont été exclus. Les participants du groupe témoin ont passé une entrevue clinique de dépistage avec l'édition pour les non patients du DSM IV (SCID) (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1996). La gravité des symptômes a été évaluée selon l'échelle de syndrome positif et négatif (PANSS) (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987). Le début de la maladie a été défini comme étant la date de la première consultation psychiatrique. Tous les patients avaient reçu au moins un antipsychotique atypique (Tableau 2) (10 des patients ont reçu un seul type d'antipsychotique et 8 en ont reçu deux; clozapine : $n = 9$, dose moyenne = $377.78 \text{ mg} \pm 119.53 \text{ mg}$; olanzapine : $n = 4$, dose moyenne = $15 \text{ mg} \pm 7.07 \text{ mg}$; rispéridone : $n = 8$, dose moyenne = $4 \text{ mg} \pm 2.08 \text{ mg}$; quétiapine : $n = 5$, dose moyenne = $375 \text{ mg} \pm 309.23 \text{ mg}$). Toutes les doses d'antipsychotiques ont été calculées selon l'équivalence de la chlorpromazine (Woods, 2003).

Les critères d'exclusion générale de l'étude comprenaient l'âge en dessous de 18 ou plus de 45 ans, un passé ou un présent de trouble neurologique ou psychiatrique à l'axe-1, l'alcoolisme ou la toxicomanie, la prise de contraceptifs oraux ou injectables pour les femmes et le non-respect des procédures de test et une vision anormale non corrigée. Ceux qui n'ont pas pu recevoir de prise de sang la même journée que l'enregistrement EEG étaient systématiquement exclus. Au total, 12 participants ont dû être exclus (6 femmes contrôles et 6 femmes patientes). Trois d'entre-elles prenaient des contraceptifs oraux, deux d'entre-elles ont présenté des problèmes lors de l'acquisition des EEG, trois autres présentaient trop de

mouvement oculaires sur les tracés ERP et finalement, quatre femmes n'ont pas pu avoir une prise de sang la journée même de leur enregistrement EEG.

Tableau 1. Comparaison des moyennes et écarts-types (parenthèses) des caractéristiques démographiques et cliniques

	Patients		Contrôles		MANOVA	Tukey
	Femmes A	Hommes B	Femmes C	Hommes D	F	
Âge (années)	34 (6)	31 (8)	30 (10)	28 (8)	ns	ns
SSE Parents	3 (1)	3 (1)	2 (1)	2 (1)	ns	ns
WAIS block	8 (5)	8 (4)	11 (2)	12 (4)	*	ns
WAIS vocabulaire	7 (2)	6 (4)	9 (6)	10 (3)	ns	ns
WAIS similitude	8 (2)	7 (3)	10 (4)	12 (3)	*	B vs D*
Raven (Percentile)	70	43	80	82	**	B vs C** B vs D**
Échelle d'Edimburg (Percentile)	93	64	80	81	ns	ns
t-test						
Cycle menstruel (% phase lutéale)	37		50			ns
Évolution de la maladie (années)	9 (7)	9 (9)				ns
CPz (équivalence en mg)	544 (238)	580 (411)				ns
PANSS positif	17 (6)	16 (8)				ns
PANSS négatif	17 (6)	17 (9)				ns
<i>PANSS général</i>	37 (8)	33 (14)				ns

*; $p < .05$ ** $p < .005$

WAIS : Weschler Adult Intelligence Scale; PANSS : Positive et Negative Syndrome Scale, SSE= Statut socioéconomique; NS : non significatif, CPz : Chlorpromazine

Tableau 2. Dosage d'antipsychotique pour chaque patient

Sujet	Sexe	Olanzapine (mgs)	Ziprasidone (mgs)	Clozapine (mgs)	Risperidone (mgs)	Quetiapine (mgs)
Sujet 6	F			450	2	
Sujet 8	F			400		
Sujet 10	F			225		
Sujet 12	F			225		
Sujet 13	F	20			1	
Sujet 14	F			250		
Sujet 15	F					800
Sujet 16	F					200
Sujet 18	F				3	600
Sujet 1	H	5			6	
Sujet 2	H			500		
Sujet 3	H			500		
Sujet 4	H			350	4	
Sujet 5	H	15				
Sujet 7	H				6	75
Sujet 9	H			500	3	
Sujet 11	H				6	
Sujet 17	H	20				200

H : Homme; F : Femme

En accord avec la Déclaration d'Helsinki, le consentement éclairé écrit a été obtenu avant de participer à l'expérience. La capacité des patients atteints de schizophrénie à donner un consentement éclairé a été établie en utilisant les lignes directrices de l'Association canadienne de psychiatrie (Arboleda-Florez, 1997). L'étude a été approuvée par les comités d'éthique de la recherche de l'hôpital Louis-H. Lafontaine et par le comité d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie Québec.

Un échantillon sanguin de 10 ml a été prélevé environ 30 minutes avant chaque session d'électroencéphalographie pour évaluer les niveaux d'hormones gonadiques chez tous les participants. L'échantillon a été immédiatement centrifugé et le sérum séparé. Les échantillons ont été conservés (à -40° C) et plus tard transportés et analysés au laboratoire de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. Les taux d'hormones ont été déterminés en utilisant le système

automatisé de dosage par chimiluminescence (SYNCHRON LX ® i 725, Beckman Coulter, USA). (Tableau 3).

Tableau 3. Taux d'hormones gonadiques moyens et écarts-types (parenthèses) pour chaque groupe.

	Femmes			Hommes		
	Patients (N= 8)	Contrôles (N= 12)	t-test	Patients (N= 9)	Contrôles (N= 11)	t-test
Progestérone	14 (13)	18 (22)	ns	2 (2)	2 (1)	ns
Œstrogènes	307 (132)	338 (278)	0.008	54 (32)	68 (24)	ns
Testostérone	2 (1)	2 (1)	ns	10 (5)	16 (5)	ns

ÉT : écart type entre parenthèses; ns : non significatif

Pour la testostérone, la sensibilité analytique a été de 0,1 ng/mL et le champ dynamique de 0.1 à 16.0 ng/mL. Pour l'œstradiol et la progestérone, la sensibilité analytique était de 20 pg/ml (73 pmol/L) et le champ dynamique de 20 à 4800 pg/mL (73 à 17621 pmol/L).

3.2 Cadre expérimental

Dès l'arrivée des participants au laboratoire, ceux-ci ont lu et signé le formulaire de consentement. On demandait aux femmes de se présenter au laboratoire pour l'étude lors des jours 4 à 8 ou 16 à 26 de leurs cycles menstruels. Ceci avait pour objectif de contrôler les différences hormonales des femmes tout au long de leur cycle. En fait, aucune différence significative entre les niveaux d'hormones (soit estrogène, prolactine, progestérone ni testostérone) entre les femmes du groupe contrôle et les femmes du groupe schizophrène ont été trouvées.

Ensuite, les participants se dirigeaient vers la salle d'enregistrement des EEG. L'éclairage était tamisé et climatisé à environ 20 degrés Celsius, peu importe la saison. Les participants étaient assis dans une chaise réglable, pour un plus grand confort, placé devant

l'écran d'ordinateur à une distance de 90 cm, calculée à partir du nez vers le centre de l'écran d'ordinateur, avec un angle de 5 degrés. La salle d'enregistrement était séparée de la salle de l'expérimentateur qui contenait les ordinateurs de contrôles. Le casque d'électrodes en nylon, l'électrooculogramme et les références mastoïdiennes étaient installés pendant une période de 30 minutes environ. Ensuite, au début de l'expérience, l'expérimentateur quittait la salle d'enregistrement et procédait à un enregistrement de l'impédance électrique et de la qualité du signal d'environ une minute au repos pour faciliter l'adaptation des participants au laboratoire.

3.3 Sélection des stimuli

Le protocole de présentation des images était utilisé dans le cadre d'un protocole de mémoire épisodique ayant eu lieu avec des participants contrôles (Glaser et al., 2012). Ce protocole mnésique comportait une section étude, suivie d'une section rappel épisodique. Aux fins du présent mémoire, nous n'utiliserons que la partie étude où les stimuli étaient vus pour la première fois.

Le matériel émotionnel utilisé était représenté par des photographies d'images sélectionnées à partir du système international d'images affectives, le International Affective Picture System — IAPS (Lang et al., 2008), une collection standardisée d'images recueillies à partir d'une grande variété de catégories émotionnelles et sémantiques. Un total de 100 images a été sélectionné et divisés en quatre catégories équivalentes en fonction de leur valence et de leur niveau d'activation. Les quatre groupes d'images comptaient 25 photos chacune. Premièrement, il y avait le groupe de photos avec une valence positive et une activation élevée (par exemple des photos érotiques), ensuite, une valence positive et une faible activation (par exemple des chatons), troisièmement, une valence négative et une activation élevée (par exemple des images de guerre) et finalement une valence négative et une faible activation (par exemple un enfant qui pleure) (sélection des images IAPS appendice annexe 1).

La sélection des images a été réalisée sur la base de l'évaluation normative IAPS pour les hommes et pour les femmes séparément, dans le but de contrôler la valence (plaisante et déplaisante d'activation comparable) et l'activation (activation élevée ou faible avec une valence homologue). Ces 100 images, qui sont divisées en 4 catégories de 25 images, dont 2 niveaux de valence (plaisante et déplaisante) et 2 niveaux d'activation (élevée ou faible), ont

été présentées dans un ordre semi-aléatoire, dans le but de contrebalancer l'effet dû à la séquence. Dans chaque catégorie émotionnelle, les images contenaient certains attributs de base similaires (des humains, des animaux, des objets inanimés ou des paysages), afin de préserver la cohérence entre les conditions.

Les images ont été présentées en séquence sur un écran plat d'une grandeur de 19" (NEC AccuSync LCD 92vx), défini par un taux de rafraîchissement de 60 Hz (32 bits), pour une durée fixe de 3000 ms. Chaque image était en format JPEG, présentée à une résolution de 1280×960 pixels avec un maximum de 16,7 millions de couleurs (24 bits par pixel). L'intervalle entre les essais a été fixé à 1000 ms, au cours de laquelle une image de damier rouge et blanc apparaît (# IAPS 7182). Cette image de damier rouge et blanc informe le participant de se focaliser sur un point précis entre les présentations d'image et par le fait même réduit les mouvements oculaires. Cette procédure a également contribué à réduire l'effet du stimulus sur l'image précédente, qui a eu lieu lors de la présentation d'un fond blanc vide dans nos projets pilotes précédents.

3.4 Enregistrement de l'EEG et extraction des PÉ

L'EEG a été enregistré à partir de 60 électrodes en étain fixées dans un casque en nylon élastique (Electro-Cap International Inc), mais seulement 24 électrodes ont été conservées pour nos analyses spécifiques, afin d'étudier les composantes d'intérêts. Les électrodes ont été placées sur le scalp selon l'orientation standard pour la position des électrodes par l'American Society EEG (Pivik et al., 1993), c'est-à-dire aux endroits frontaux (F1, F2, F3, F4, F5 et F6), fronto-centraux (FC1, FC2, FC3, FC4, FT7 et FT8), centraux (C1, C2, C3, C4, C5 et C6) et pariétaux (P1, P2, P3, P4, P5 et P6). Toutes les électrodes ont été référencées aux mastoïdes et leurs impédances ont été maintenues en dessous de 5 K Ω . Les électrooculogramme (EOG) ont été enregistrés en utilisant quatre électrodes bipolaires externes en étain de 9 mm. Pour l'EOG horizontale, les électrodes ont été placées sur chacune des tempes et pour l'EOG vertical, les électrodes ont été placées aux points infra et supraorbitaires de l'œil gauche, alignées lorsque la pupille regardait tout droit. Un modèle d'amplificateur bioélectrique digital DBP A-1 (Sensorium, Charlotte, VA) a permis d'amplifier les signaux EEG (Gain = ± 5000) avec une bande passante comprise entre 0,01 et 30 Hz (filtre notch = 60 Hz). L'EEG a été enregistré en continu à un taux d'échantillonnage de

500 Hz. Les corrections oculaires étaient ensuite réalisées sur le signal continu, afin de retirer tout artéfact oculaire pouvant contaminer l'EEG. Suite à cette procédure, les signaux étaient moyennés par rapport au stimulus dans une fenêtre de temps débutant à 100 ms avant et jusqu'à 1000 ms après l'apparition des images avec des bornes d'exclusion pour les signaux extrêmes variant entre +100 uV et -100 uV .

Les composantes de PÉC ont été analysées dans trois fenêtres de temps précédemment suggérées comme étant sensibles aux aspects émotionnels et attentionnels du processus de traitement de stimuli visuels (Kissler, Herbert, Winkler, & Junghofer, 2009; Schupp, Junghofer, Weike, & Hamm, 2003; Stewart et al., 2010). Trois fenêtres de temps ont été définies, dont le P200 (150-250 ms), le N200 (250-400 ms) et le P300 (300-600 ms).

Les composantes P200 et P300 ont été regroupées en deux régions distinctes d'électrodes, soit antérieure et postérieure. La région antérieure regroupait les électrodes de la ligne frontale (F1, F2, F3, F4, F5 et F6) et fronto-centrale (FC1, FC2, FC3, FC4, FT7 et FT8), tandis que la région antérieure regroupait les électrodes de la ligne centrale (C1, C2, C3, C4, C5 et C6) et pariétale (P1, P2, P3, P4, P5 et P6). Pour ce qui est de la composante N200 antérieure, elle se divisait également en deux régions distinctes, soit la région frontale (F1, F2, F3, F4, F5 et F6) et la région fronto-centrale (FC1, FC2, FC3, FC4, FT7 et FT8).

Nos hypothèses expérimentales ont été testées en utilisant les amplitudes maximales des PÉC détectées à l'intérieur des fenêtres temporelles ci-dessus mentionnées.

3.5 Présentation du protocole émotionnel

La session expérimentale consistait à fixer un écran en damier rouge et blanc en regardant les images IAPS sélectionnées défiler une à la suite de l'autre. Les participants étaient informés qu'une série d'images était présentée et qu'ils devaient porter attention à chacune durant tout le temps de présentation à l'écran. Afin d'assurer l'attention continue des participants, ceux-ci devaient appuyer sur la barre d'espacement d'un clavier installé devant eux quand ils voyaient des personnes dans les photos.

Suivant l'enregistrement EEG, les images furent représentées aux participants et ceux-ci devaient évaluer subjectivement la valence et l'activation des images basées sur l'autoévaluation de style Manikin (Bradley & Lang, 1994). De précédentes études en imagerie

cérébrale utilisant des images émotionnelles ont montré que les instructions de travail et la préparation incitant au traitement cognitif des images évocatrices sont susceptibles d'affecter l'activité neuronale (Taylor et al., 2003). Ainsi, les participants n'étaient pas informés de la valeur émotionnelle des images à l'avance, de façon à minimiser l'anticipation émotionnelle avant la tâche. L'évaluation subjective a donc été faite après le test pour garder le caractère émotionnel de la tâche tacite lors de l'expérimentation.

3.6 Analyse de données et statistiques

Pour prendre connaissance des différences potentielles entre les groupes concernant les résultats des analyses de variance à mesures répétées (MANOVA) (SPSS ®-Win 17) ont été effectuées pour l'âge, le statut socioéconomique des parents, les résultats de test Weschler Adult Intelligence Scale pour la section des blocs, du vocabulaire et des similitudes, les résultats du Raven et les résultats de l'échelle d'Édimbourg comme facteurs intra-sujets et le groupe et le sexe comme facteurs intergroupes. De plus, des analyses de test-t (SPSS ®-Win 17) ont aussi été faites concernant les temps d'évolution de la maladie, de la quantité et du type de médicaments, des résultats au PANSS positif, négatif et général chez les individus atteints de schizophrénie. Également, des analyses de test-t (SPSS ®-Win 17) ont été effectuées pour évaluer les écarts dans le cycle menstruel chez les femmes de chacun des groupes. Finalement, des analyses de tests-t (SPSS ®-Win 17) ont été faites pour calculer les différences significatives possibles entre les groupes quant aux taux d'hormones gonadiques, c'est-à-dire la progestérone, les estrogènes et la testostérone, chez les hommes et chez les femmes.

L'analyse des cotations subjectives des stimuli émotionnels a été effectuée en utilisant des analyses de variance à mesures répétées (MANOVA) (SPSS ®-Win 17) avec le type de stimuli selon la valence et l'activation comme facteurs intra-sujets et le groupe et le sexe comme facteurs intergroupes.

Les variables dépendantes d'intérêt, soit l'amplitude maximale pour chacune des composantes des PÉC et les variables indépendantes d'intérêt, soit la valence, l'activation, la région et l'hémisphère, ont été analysées séparément à l'aide d'analyses de variance à mesures répétées (MANOVA) (SPSS ®-Win 17).

Les données électrophysiologiques (PÉC) ont été soumises à une MANOVA à mesures répétées (SPSS ®-Win 17) avec comme facteur intra-sujet la valence (deux niveaux : plaisant/déplaisant) et l'activation (deux niveaux : faible/élevé). Les deux facteurs intergroupes étaient composés du groupe (deux niveaux : schizophrènes/contrôles) et du sexe (deux niveaux : hommes/femmes). Des facteurs additionnels ont été analysés en incluant les facteurs intra-sujets hémisphériques (2 niveaux : gauche/droite) et de région (4 niveaux : frontal/fronto-central/central/pariétal). Pour notre analyse, les électrodes situées en région frontale et en fronto-centrale ont été regroupées pour représenter les régions antérieures, alors que les électrodes situées en central et en pariétale furent analysées ensemble pour représenter la région postérieure.

Les analyses de PÉC ont été effectuées séparément sur chacune des trois fenêtres temporelles (N200, P200 et P300) et chacune des régions cérébrales. Les interactions significatives ont été approfondies grâce à des MANOVA subsidiaires pour les comparaisons multiples. Pour toutes les analyses, le niveau de signification a été fixé à 5 % (bidirectionnel) et une correction epsilon de Huyndt-feldt a été utilisée lorsque nécessaire (*i.e.* lorsque la valeur epsilon pour le test de sphéricité était significative).

4 Résultats

4.1 Évaluations subjectives des images émotionnelles

Les évaluations subjectives de la valence émotionnelle de nos participants étaient conformes aux cotes standards de l'IAPS (*voir* tableau 4 et 5). Cinq sujets ont été exclus des moyennes de cotation subjective, pour cause d'une mauvaise compréhension de la tâche (une femme contrôle, un homme contrôle, une femme schizophrène et deux hommes schizophrènes). Pour chaque cote dans nos échantillons, les évaluations subjectives ne dépassaient pas un écart-type des évaluations des données normatives. Deux MANOVA ont été effectuées séparément pour comparer les cotes attribuées à la valence et à l'activation pour les groupes contrôles *versus* les groupes schizophrènes et pour les hommes *versus* les femmes. La MANOVA sur l'évaluation subjective de l'activation a montré des différences de groupes significatives entre les images à activation élevée et les images à activation faible ($F [1,33] = 8.48, p < .05$), toutes valences confondues. Les patients cotaient les images à faible activation comme étant significativement plus stimulantes que celles évaluées par le groupe contrôle, et ce, pour les deux sexes. Toutefois, cette différence était plus marquée chez les femmes amenant une interaction groupe par sexe ($F [1,33] = 7.42, p < .05$).

Pour les évaluations subjectives de la valence, il n'y avait aucune différence entre les hommes et les femmes, qu'elles soient associées au groupe clinique ou au groupe contrôle.

Tableau 4. Moyennes de groupe des cotations subjectives données par les hommes aux images IAPS

Catégories		IAPS Données normatives hommes		Contrôles (n=10)		Patients (n=7)	
Valence	Activation	Valence	Activation	Valence	Activation	Valence	Activation
Plaisante	Élevée	6,47	5,78	6,12	4,59	6,87	5,05
	Faible	6,16	3,73	6,16	2,25	6,97	3,01
Déplaisante	Élevée	3,25	5,86	3,38	5,54	3,36	5,99
	Faible	3,62	4,11	3,81	3,95	4,54	4,55

Comparaison de la moyenne de la valence et de l'activation entre les cotations normatives des **hommes** aux images IAPS (à partir du Centre d'étude de l'émotion et l'attention CSEA-NIMH, 2008) et les évaluations subjectives de la présente étude.

Tableau 5. Moyennes de groupe des cotations subjectives données par les femmes aux images IAPS

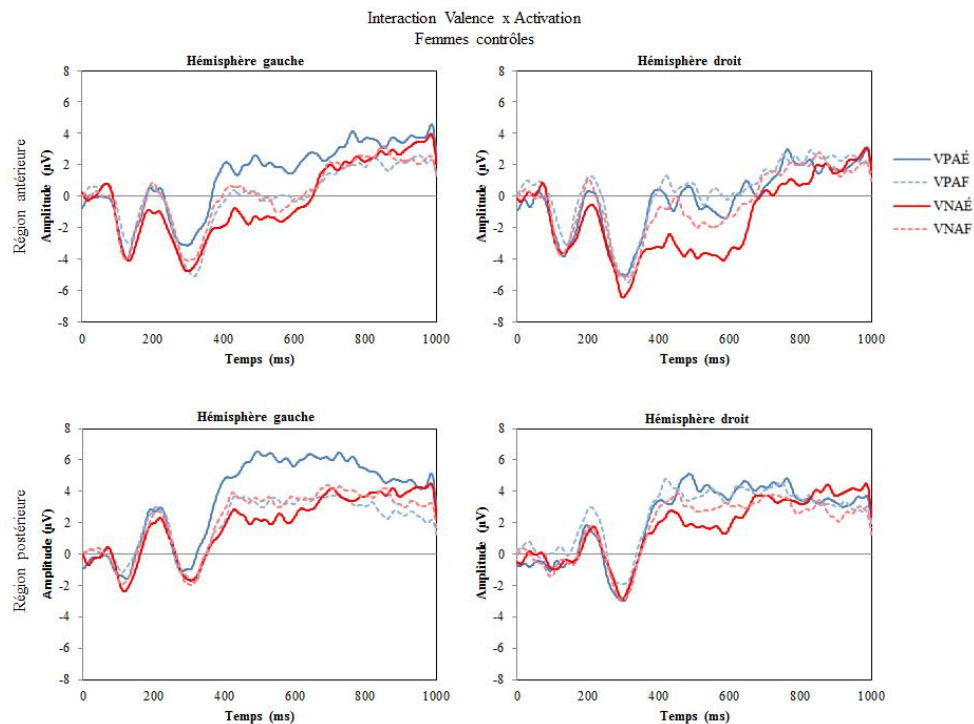
Catégories		IAPS Données normatives femmes		Contrôles (n=11)		Patients (n=8)	
Valence	Activation	Valence	Activation	Valence	Activation	Valence	Activation
Plaisante	Élevée	6,22	5,95	6,59	4,52	5,94	4,94
	Faible	6,44	3,99	6,37	2,92	6,56	3,11
Déplaisante	Élevée	3,21	6,14	2,83	5,92	2,96	6,18
	Faible	3,49	4,22	3,83	4,48	4,24	4,11

Comparaison de la moyenne de la valence et de l'activation entre les cotations normatives des **femmes** aux images IAPS (à partir du Centre d'étude de l'émotion et l'attention CSEA-NIMH, 2008) et les évaluations subjectives de la présente étude.

4.2 Mesures électrophysiologiques²

Les figures 1 à 4 illustrent le grand moyennage obtenu lors de la présentation des quatre catégories de stimuli pour chacun des groupes. Des composantes relativement similaires sont observées en réponse aux quatre types de stimuli parmi les quatre groupes, quoique la distribution topographique des amplitudes et des latences diffèrent quelque peu entre les conditions.

Figure 1. Grand moyennage des PÉC pour les femmes contrôles



² Un sommaire de toutes les interactions significatives pour les composantes P200, N200 antérieure et P300 est disponible en annexe.

Figure 2. Grand moyennage des PÉC pour les hommes contrôles

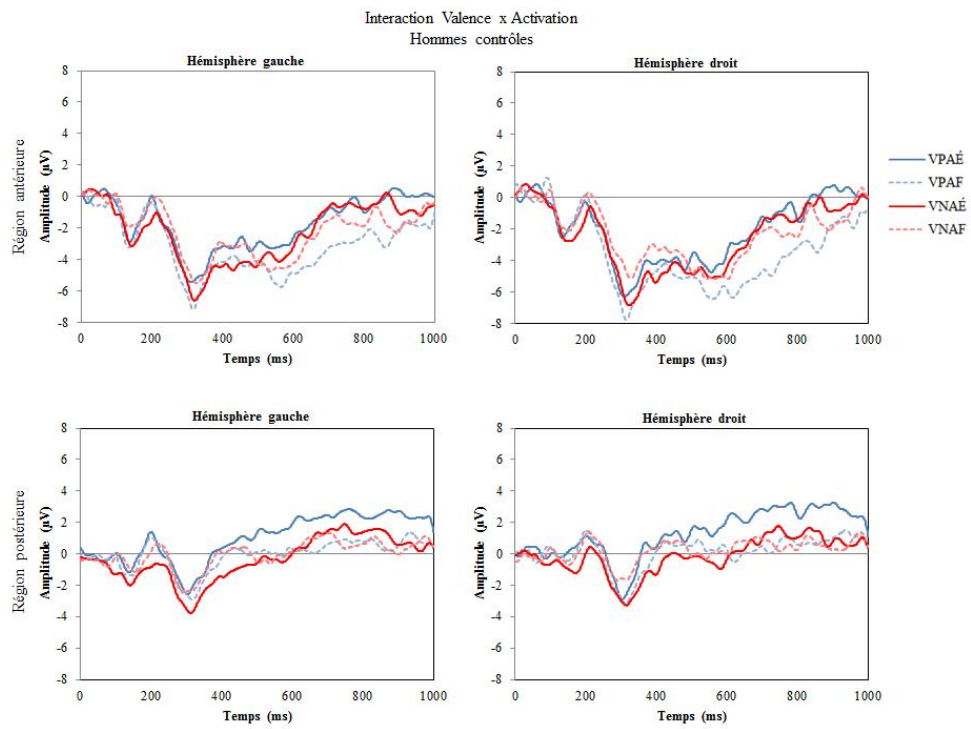


Figure 3. Grand moyennage des PÉC pour les femmes patients

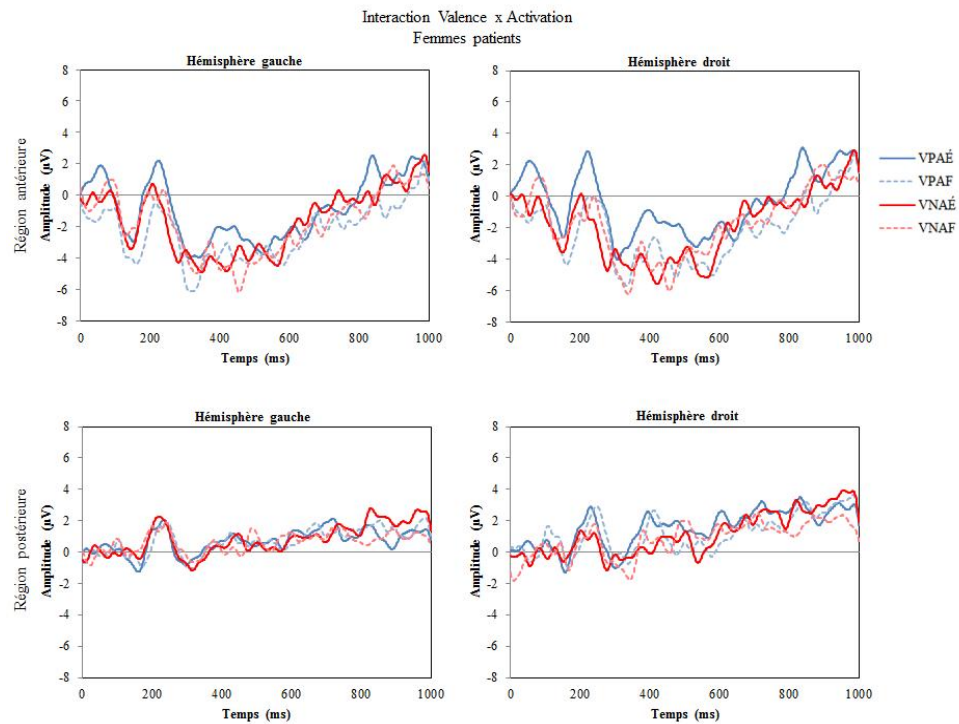
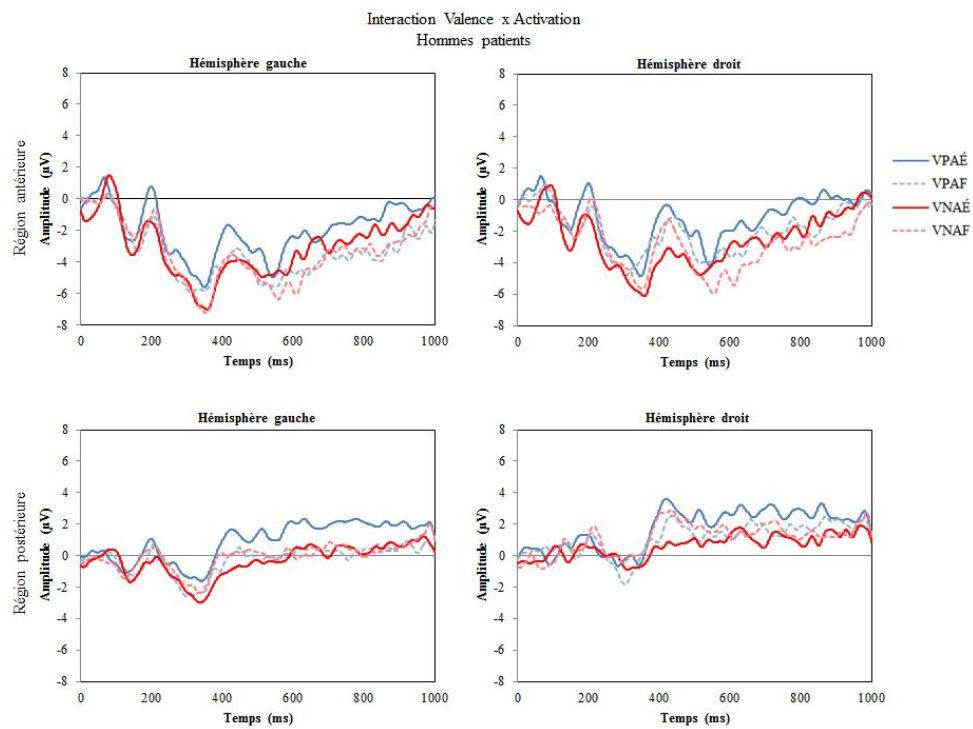


Figure 4. Grand moyennage des PÉC pour les hommes patients



Note : Les Potentiels évoqués cognitifs sont moyennés par rapport au début de chaque stimulus (à 0 ms) selon les catégories de (VP) valence plaisante; (VN) valence déplaisante; (AÉ) activation élevée et (AF) activation faible. Les courbes représentent les activités moyennes de toutes les électrodes analysées.

4.2.1 Composante P200

Dans l'ensemble, l'amplitude de la composante P200 était de 2,7 μV (e.s.m. = 4.38), sa latence moyenne était de 200 ms (e.s.m = 30.82) et sa topographie principalement prédominante en région postérieure ($F[1,38]= 13.99$, $p<.05$). Pour ce qui est des facteurs intergroupes, la MANOVA n'a révélé aucun effet principal de groupe, de sexe ou d'interaction groupe par sexe.

Une interaction Région x Valence x Activation ($F[1,38]= 8.26$, $p<.05$) indique une différence significative modulée par la valence et l'activation et ce, de façon plus prononcée dans les régions antérieures que postérieures. Toutefois, ces facteurs n'interagissent pas avec le groupe ou le sexe. Des analyses de ces deux régions prisent séparément indiquent une amplitude deux fois plus importante en réponse aux images à activation élevée et à valence plaisante (2.35 μV), en comparaison aux images à activation élevée et de valence déplaisante (1.05 μV) pour les électrodes de la région antérieure ($F[1,38]= 7.85$, $p<.05$). Par contre, aucun effet de valence ou d'activation n'est significatif pour les électrodes des régions postérieures.

4.2.2 Composante N200 antérieure

Dans l'ensemble, l'amplitude de la composante N200 antérieure était de $-6,58 \mu\text{V}$ (e.s.m. = 5.66) avec une latence moyenne de 321 ms (e.s.m. = 37.1). Pour ce qui est des facteurs inter-groupes principaux, l'analyse n'a révélé aucun effet principal de groupe, de sexe ou d'interaction groupe par sexe ($p < .05$),

Également, un effet des hémisphères selon l'appartenance aux groupes a été observé sur la N200 antérieure, soit une interaction Groupe x Hémisphère ($F[1, 38] = 4.41, p < .05$). Cette asymétrie s'exprime par une amplitude significativement plus importante pour l'hémisphère droit ($-7.43 \mu\text{V}$) que pour l'hémisphère gauche ($-6.41 \mu\text{V}$), chez les participants du groupe contrôle ($F[1, 23] = 5.73, p < .05$), alors que les patients atteints de schizophrénie ne démontreraient pas cet effet d'hémisphère ($F[1, 17] = 0.29, p > .05$).

De même, un effet d'interaction Sexe x Valence x Hémisphère ($F[1,38] = 14.88, p < .05$) a été observé. Après une sous-analyse, il est possible de préciser que pour les hommes, peu importe leur groupe d'appartenance, on observe une amplitude significativement supérieure lors de la présentation des stimuli à valence déplaisante dans l'hémisphère gauche comparativement aux femmes ($F[1, 40] = 9.51, p < .05$) (voir figure 5).

De plus, une interaction triple Groupe x Valence x Sexe ($F[1,38] = 6.62, p < .05$) est significative. Une analyse multivariée de ces différents groupes a permis de démontrer une interaction significative seulement pour les patients schizophrènes de sexe masculin. Cet effet est dû à une amplitude significativement plus importante en réponse aux stimuli à valence déplaisante comparativement aux stimuli de valence plaisante ($F[1,7] = 14.75, p < .05$) (voir figure 5). Également, une interaction quadruple Groupe x Sexe x Valence x Région ($F[1,38] = 4.53, p < .05$) est observée. Une analyse permet de dévoiler qu'une amplitude significativement plus importante est observable en réponse aux stimuli déplaisants comparativement au traitement des stimuli à valence plaisante, à la fois pour la région frontale ($F[1,7] = 20.5, p < .05$) et pour la région fronto-centrale ($F[1,7] = 8.31, p < .05$) et ce, uniquement pour les hommes schizophrènes.

Figure 5. Interaction Sexe x Valence x Hémisphère de la composante N200 antérieure

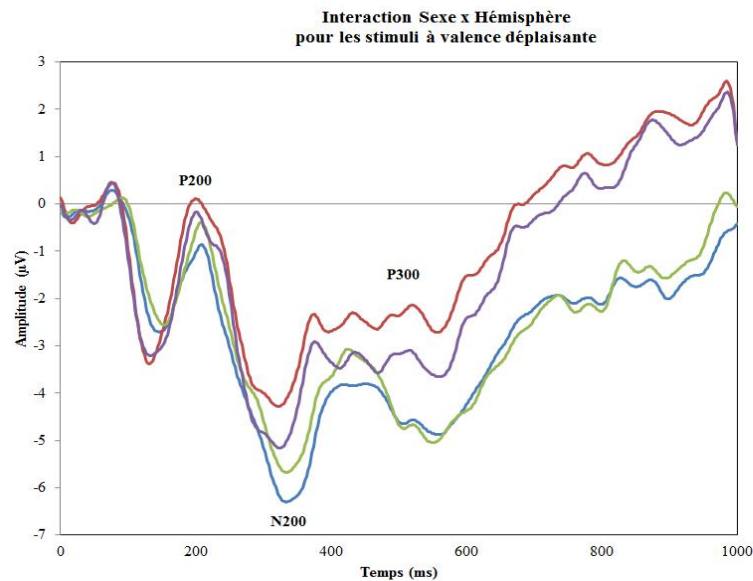
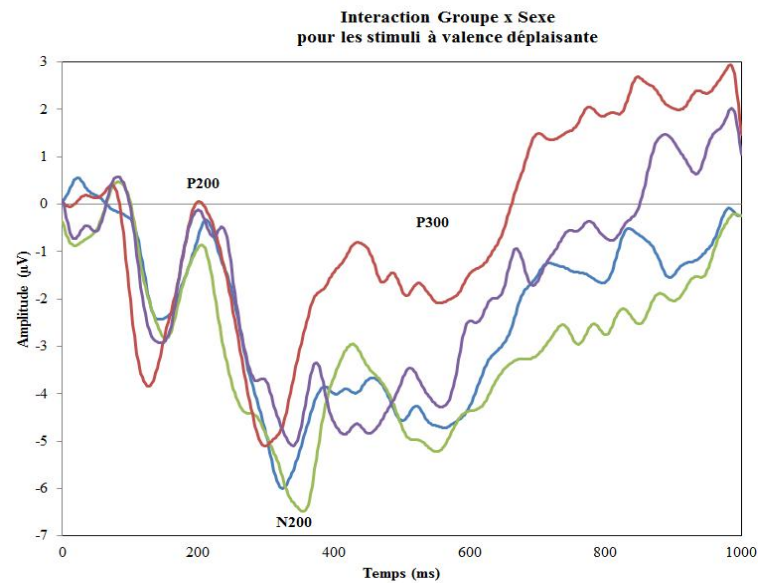


Figure 6. Interaction Groupe x Valence x Sexe de la composante N200 antérieure



Note : PÉC moyennés par rapport aux stimuli (présentation à 0 ms) selon les conditions : pour la figure 5, hémisphère gauche (HG) et hémisphère droit (HD); pour la figure 6, hommes contrôles (Hommes CT), hommes patients (Hommes Sz), femmes contrôles (Femmes Ct) et femmes patients (Femmes Sz). Les courbes représentent les activités moyennes des électrodes antérieures analysées soit F1, F2, F3, F4, F5, F6, FC1, FC2, FC3, FC4, FT7 et FT8.

4.2.3 Composante P300

Dans l'ensemble, l'amplitude moyenne de la composante P300 était de 2.66 μ V (e.s.m. = 0.77) avec une latence de 470 ms (e.s.m.= 71.13), de topographie, principalement prédominante en région postérieure ($F [1,38]= 45.97, p<.05$). Pour ce qui est des facteurs inter-groupes, l'analyse n'a révélé aucun effet principal de groupe, de sexe ou d'interaction groupe par sexe ($p<.05$), mais une interaction Groupe x Hémisphère ($F [1,38]= 7.68, p<.05$) est présente. Une sous-analyse indique une amplitude significativement supérieure pour les électrodes de l'hémisphère droit (-2.14 μ V) en comparaison à ceux de l'hémisphère gauche (0.88 μ V) chez les patients schizophrènes ($F [1,16]= 18.86, p<.05$).

Une interaction triple Groupe x Valence x Région ($F[1,38]= 6.14, p<.05$) est présente. Une sous-analyse indique que cet effet est présent uniquement chez les sujets schizophrènes ($F[1,16]= 4.81, p<.05$). Dans ce groupe une amplitude significativement supérieure est observé dans la région postérieure tant pour le traitement des stimuli à valence plaisante ($F[1,17]= 28.58, p<.05$) que pour ceux à valence déplaisante ($F[1,17]= 30.85, p<.05$). Par ailleurs, il est possible d'observer une amplitude significativement plus importante en réponse aux stimuli à valence plaisante en comparaison au traitement des stimuli déplaisants, dans la région antérieure ($F[1,17]= 6.22, p<.05$) seulement pour les individus du groupe clinique. Enfin, ces facteurs n'interagissent pas avec le sexe.

Également, un effet d'interaction quadruple de Groupe x Sexe x Activation x Hémisphère ($F[1, 38]= 4.84, p<.05$) est significatif. Après une sous-analyse, il est possible de préciser que, pour les femmes du groupe contrôle, on observe une amplitude significativement supérieure lors de la présentation des stimuli à faible activation (4.73 μ V) comparativement aux stimuli à activation élevée (3.74 μ V) et ce, uniquement pour l'hémisphère droit ($F[1, 12]= 5.14, p<.05$), alors que les femmes atteints de schizophrénie ou les hommes peu importe leur groupe d'appartenance ne démontraient pas cet effet d'activation.

4.2.4 Corrélation des hormones gonadiques

L'analyse corrélationnelle bi-variée des données de la présente recherche montre qu'il existe quelques relations entre l'activité corticale associée aux émotions et les taux d'hormones chez différents groupes. Cette section explique les différentes relations observées.

Pour ce qui est des femmes du groupe contrôle, les analyses démontrent des relations positives entre l'amplitude de la N200 antérieure et le taux d'œstrogène ($r=0.57$, $p<.05$) d'une part et le taux de progestérone ($r=0.58$, $p<.05$) d'autre part lors du traitement des stimuli à valence déplaisante à forte activation. Aucune corrélation ne s'est révélée significative avec les femmes du groupe des patients.

Quant aux hommes du groupe des patients, nous avons trouvé que la progestérone est en corrélation positive avec l'amplitude de la P200 postérieure ($r=0.77$, $p<.05$) et de la P300 postérieure ($r=0.90$, $p<.01$) lors de la présentation des stimuli à valence plaisante à activation élevée. Ce même groupe d'hommes présente aussi une corrélation négative entre la testostérone et l'activité corticale de la P300 postérieure lors des stimuli à valence déplaisante à activation élevée ($r= -0.75$, $p<.05$). Aucune corrélation significative n'a été observé dans le groupe d'hommes contrôles.

5 Discussion

Selon la recension des écrits effectués pour le présent mémoire, il s'agit de la première étude en électrophysiologie portant sur l'influence du traitement des émotions, sur l'activation des composantes P200, N200 antérieure et P300, qui tient compte à la fois des dimensions de valence et d'activation des stimuli émotionnels chez une population souffrant de schizophrénie. Nous avons d'abord examiné la signature chronologique du traitement des émotions, plus précisément l'effet de la valence ou de l'activation des stimuli sur la réponse électrocorticale. En second lieu, nous avons considéré les différences entre les hommes et les femmes dans ce flux du traitement émotionnel associé spécifiquement à la valence et à l'activation des stimuli, tout en considérant leur appartenance clinique.

Les résultats comportementaux révèlent que, comparativement aux sujets du groupe contrôle, les individus atteints de schizophrénie cotent les stimuli à faible activation comme étant significativement plus stimulantes, et ce indépendamment du sexe. Ces observations pourraient refléter un déficit au niveau de la discrimination des stimuli émotionnels en schizophrénie.

Nos résultats illustrent effectivement que la valence émotionnelle module les composantes précoces (P200 et N200) associées, en partie, à l'attention sélective. Cependant, cette dimension des émotions semble aussi avoir un effet non négligeable sur la composante P300.

De plus, nos résultats suggèrent aussi que l'activation émotionnelle des stimuli influence le traitement émotionnel à une latence plus tardive (P300), liés à la mise à jour de la mémoire de travail et à la catégorisation des stimuli. Néanmoins l'activation élevée des stimuli émotionnels fait varier la composante P200, ce qui semble indiquer que cette dimension aurait aussi un effet sur l'attention attribuée à un stimulus, lorsque celui-ci est plus stimulant émotionnellement.

Aussi, une activation cérébrale plus importante dans l'hémisphère gauche est manifeste pour les hommes lors de la présentation des stimuli à valence déplaisante, comparativement aux femmes pour la composante N200 antérieure, ce qui ne souscrit pas à notre hypothèse de départ, où l'on s'attendait à observer une amplitude plus importante dans l'hémisphère gauche

et dans les régions antérieures pour les femmes et dans l'hémisphère droit et dans les régions postérieures chez les hommes.

Enfin, nous proposons que les hommes atteints de schizophrénie traitent les émotions différemment des femmes atteints du même trouble. Lors de la présentation d'image à valence déplaisante, les hommes schizophrènes démontraient une amplitude plus importante de la composante précoce N200 antérieure comparativement aux femmes du même groupe. D'après les connaissances actuelles des fonctions cognitives représentées par la composante N200 antérieure, cette activation corticale accrue observée chez les hommes atteints de schizophrénie pourrait refléter un effort compensatoire des déficits dans les processus de traitement des émotions déplaisantes.

La dimension d'activation ne semble pas influencer le traitement des émotions chez les individus atteints de schizophrénie, par rapport au groupe contrôle. Par contre, d'après nos résultats, il est possible d'observer, chez les femmes du groupe contrôle, une augmentation de la composante P300 dans l'hémisphère droit lors des stimuli à faible activation, ce qui supporte les données comportementales du processus de discrimination des stimuli émotionnels plus efficace chez les femmes (Collignon et al., 2010; Donges, Kersting, & Suslow, 2012; Hoffmann, Kessler, Eppel, Rukavina, & Traue, 2010).

Finalement, de façon exploratoire, nous avons analysé, selon le sexe, l'impact possible des hormones gonadiques dans les processus cognitifs et émotionnels dans la schizophrénie. De façon surprenante, nos résultats démontrent des liens significatifs avec les hormones uniquement chez les femmes du groupe contrôle et les hommes schizophrènes. De plus, l'hormone gonadique démontrant le plus de corrélations significatives est la progestérone, tant chez les femmes que chez les hommes, ce qui souligne l'importance de s'attarder davantage à cette hormone stéroïdienne qui a longtemps été associé uniquement aux femmes.

Dans les prochaines sections, nous aborderons l'ensemble des résultats en détails et nous décrirons les réponses électrophysiologiques pour chaque composante (P200, N200 et P300).

5.1 Traitement des émotions dans la schizophrénie

Nos résultats ont montré que la P200 réagit à la valence et à l'activation, uniquement dans les régions antérieures. Plus précisément, il est possible d'observer une amplitude plus importante pour la composante P200 lors de la présentation des stimuli à valence plaisante et à forte activation. Concernant l'interprétation fonctionnelle de la P200 antérieure, certaines analyses de sources génératrices ont montré que cette composante serait associée à un générateur frontal médioventral impliquant notamment le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (Potts, 2004; Potts et al., 1996; Potts et al., 2004). Ces régions corticales seraient reliées en partie à la motivation et à l'analyse préliminaire du stimulus. Ainsi, la P200 antérieure pourrait refléter une étape dans la réponse d'orientation vers les stimulations pertinentes, afin de permettre une allocation optimum ultérieure des ressources attentionnelles et/ou mnésiques. Ce type de résultats a été souligné dans une tâche de type *oddball* sans émotion.

Mais qu'en est-il des réponses corticales aux stimuli émotionnels? À ce titre, l'une des rares études ayant analysé la P200 durant un protocole émotionnel a montré que la composante P200 antérieure avait une amplitude plus élevée et une latence plus précoce, en réponse à des stimuli déplaisants en comparaison à des stimuli plaisants (Carretié, Martin-Loeches, Hinojosa, & Mercado, 2001), ce qui souligne des résultats partiellement différents de la présente étude, étant donné que l'activité de la P200 en réponse aux stimuli déplaisants n'était supérieure que pour les stimuli plaisants. Notons ici que les stimuli à valence plaisante et déplaisante utilisés dans l'étude de Carretié et coll (2001) ne sont pas décrits, alors il est impossible d'identifier l'attribution exacte de l'écart des résultats. De plus, la dimension d'activation émotionnelle des stimuli n'était pas prise en compte, ce qui joue probablement un rôle majeur dans les résultats. Une autre étude ayant utilisé des images émotionnelles similaires à la présente étude, provenant de la banque d'image IAPS, a d'ailleurs trouvé une amplitude P200 supérieure pour les stimuli plaisants comparativement aux stimuli déplaisants (Horan, Wynn, Kring, Simons, & Green, 2010), mais notons ici que cette étude ne contrôlait pas les valeurs d'activations.

La présente étude fournit des données sur l'évolution temporelle de la réponse émotionnelle dans la schizophrénie, en montrant que le traitement cortical précoce des

émotions, associé à la composante P200, semble demeurer relativement intact dans la schizophrénie. Une étude de Horan et coll. (2010), réalisée avec des images tirées de l'IAPS, montre aussi une amplitude P200 des sujets atteint de schizophrénie tout à fait comparable aux contrôles appariés (Horan et al., 2010). Dans ce contexte, la réponse de la composante P200 reflèterait un processus de discrimination précoce des stimuli ainsi qu'une sélection de la réponse. L'augmentation de l'activité électrophysiologique, lors de la présentation des stimuli émotionnels représente un processus attentionnelle relativement automatique déclenché par ce type de stimuli (Bradley et al., 2001). Dans l'ensemble, les données des PÉC pour cette composante donnent à penser que le traitement cognitif précoce associé aux émotions plaisantes et déplaisantes, tel que la capture attentionnelle et les premiers processus d'allocation des ressources attentionnelles, est normal chez les individus souffrant de schizophrénie.

Concernant les processus neurocognitifs plus tardifs associés aux émotions, les résultats démontrent une amplitude de la composante P300 antérieure et postérieure plus importante lors de la présentation des stimuli à valence émotionnelle plaisante et une amplitude de la composante P300 postérieure plus importante lors de la présentation des stimuli à valence émotionnelle déplaisante seulement chez les individus souffrant de schizophrénie. Dans un contexte de présentation d'images émotionnelles, la composante P300 antérieure serait générée par l'engagement des mécanismes attentionnels associés au lobe frontal (Comerchero & Polich, 1998, 1999; Polich, 2007). En se basant sur des études récentes, le cortex préfrontal reçoit rapidement les informations du cortex visuel, ce qui rend possible l'organisation et le déclenchement d'une réponse rapide, hors de la régulation attentionnelle (processus décisionnels descendant) (Bar, 2003; Bar et al., 2006). Les effets synergiques implicites et explicites des émotions, émergent à l'étape d'évaluation des stimuli aux alentours de 400 à 600 ms (Schupp et al., 2007). En somme, ces mécanismes de contrôle attentionnels seraient-ils affectés par la valence des stimuli? Pour cette composante, et dans le présent contexte, l'amplitude serait accentuée par la présentation de stimuli à valence plaisante. Il semblerait que les régions impliquées dans le traitement des émotions plaisantes seraient proéminente dans les régions antérieures, soit plus précisément les régions préfrontales dorsales et dans le cortex insulaire (Mak, Hu, Zhang, Xiao, & Lee, 2009). Également, l'amplitude proéminente retrouvée lors de la présentation des stimuli plaisants

pourrait être le reflet de l'augmentation de l'activité corticale associée à l'élévation du niveau de dopamine dans les régions frontales survenant lors de la mise en opération de la mémoire de travail (Ashby, Isen, & Turken, 1999). La dopamine est un des premiers neurotransmetteurs à avoir été impliqué dans la schizophrénie, bien que n'étant plus le seul suspect dans la physiopathologie de cette maladie, il joue évidemment un rôle toujours considéré comme important.

Pour ce qui est de l'amplitude de la P300 postérieure, les résultats montrent une augmentation de l'amplitude lors de la présentation des stimuli à valence plaisantes et déplaisantes seulement chez les patients. Habituellement, cette composante dépend directement de la probabilité d'apparition du stimulus rare – une probabilité plus faible étant associée à une amplitude plus élevée (Polich & Bondurant, 1997). Bien qu'étant produite par des générateurs temporaux (Halgren, Marinkovic, & Chauvel, 1998), cette composante est observée de façon prédominante dans la région pariétale et serait associée à la complétion du traitement de l'information (Verleger, 1988). Par ailleurs, la latence de la P300 postérieure reflète la chronométrie de l'évaluation et de la catégorisation des stimuli (Polich, 2007), principalement dans le contexte d'une tâche de *oddball* où les catégories sont présentées à des fréquences différentes. Dans la présente étude, les conditions ont été présentées avec la même fréquence d'apparition, afin de contrôler cet effet de probabilité, pouvant ainsi créer un effet dit de *oddball* s'additionnant aux effets émotionnels. Même si la P300 postérieure peut apparaître peu spécifique, et survenir dans une variété de tâches émotionnelles ou non, la plupart des études s'entendent pour dire que cette composante est généralement associée aux mécanismes attentionnels et à la mise en contexte en mémoire de travail (Luck, 2011). De plus, les résultats des PÉC émotionnels démontrent typiquement une amplitude maximale dans le cortex pariétal, ce qui suggère que l'activation émotionnelle amplifie l'activité corticale dans les structures qui sont normalement engagées pour le traitement d'une cible (Sabatinelli, Lang, Keil, & Bradley, 2007). Dans ce sens, la valence et l'activation des stimuli influencent significativement la latence et l'amplitude de la P300 dans la région pariétale. D'après une recension récente en PÉC avec des images émotionnelles, les niveaux de valence peuvent affecter la composante P300, à condition que le niveau d'activation soit contrôlé (Cano, Class, & Polich, 2009; Rozenkrants et al., 2008). Cette réponse à la valence correspondrait au système d'approche (tendance à satisfaire ses désirs et à générer des affects positifs) et au

système de retrait (tendance à se retirer d'une situation aversive et d'avoir des réponses appropriées aux signaux de menace) de l'évaluation des stimuli (Davidson, 2001).

Lorsqu'un nouveau stimulus est détecté, les processus attentionnels enclenchent un changement, ou du moins une actualisation de la représentation du stimulus, qui va de pair avec la composante P300 (Polich, 2007). Pour ce qui est des différences observables chez les schizophrènes, pour les composantes P300 antérieures et postérieures, elles pourraient expliquer certains déficits cognitifs, plus précisément touchant l'attention, qui est bien connu chez les patients schizophrènes (Danielyan & Nasrallah, 2009; Häfner et al., 1993; Luck, 2011). Les individus souffrant de schizophrénie démontrent une détérioration des mécanismes endogènes du contrôle attentionnel, ce qui serait une conséquence directe des résultats observés pour la composante P300. Ces résultats s'inscrivent bien dans le modèle proposé par Dolcos et Cabeza (2002), qui postulent que les régions cérébrales postérieures répondent principalement à l'activation des stimuli émotionnels. Ces stimuli peuvent diriger les ressources attentionnelles et le traitement cognitif prioritaire en raison de l'importance intrinsèque de ce type de stimuli. D'autres études d'IRMf ont révélé une augmentation de l'activité neuronale dans le cortex occipital, pariétal, ainsi que dans le cortex temporal inférieur en réponse à des images à activation émotionnelle élevée (Bradley et al., 2003; Junghofer et al., 2006; Sabatinelli, Bradley, Fitzsimmons, & Lang, 2005). Ces régions postérieures reflèteraient les effets de l'attention explicite aux images cibles de la tâche (Schupp et al., 2007).

Une autre hypothèse, permettant d'expliquer l'augmentation de l'amplitude de la composante P300 seulement chez les individus souffrant de schizophrénie, suggère que les stimuli à valence plaisante induiraient un niveau relativement élevé d'émotion aversive chez les patients. En d'autre terme, les stimuli plaisants semble activer en même temps des émotions hédoniques et aversives chez les individus souffrant de schizophrénie (Cohen & Minor, 2010). Alors, cette augmentation d'activité psychophysologique serait associée en réalité à des niveaux anormaux d'émotion négative. Comme mentionné par Horan (2006), un affect négatif élevé pourrait être le reflet d'un déficit dans les processus de régulation des émotions impliquant une défaillance dans l'inhibition des émotions déplaisantes (Horan, Green, Kring, & Nuechterlein, 2006). En appuie à cette hypothèse, les patients atteints de schizophrénie montrent des difficultés lors de tâches neuropsychologiques qui nécessitent des

capacités efficaces d'inhibition (Kems et al., 2005; Waltz & Gold, 2007) et ils montrent aussi des déficits associés au cortex orbitofrontal (Meador-Woodruff et al., 1997; Riffkin et al., 2005), connu comme partiellement garant de l'activité limbique associée à l'inhibition (Heilman, 1997). D'autre part, une augmentation de l'activité neuronale dans les régions du cerveau liées aux émotions négatives comme par exemple l'amygdale, (Taylor, Liberzon, Decker, & Koeppe, 2002; Taylor, Phan, Britton, & Liberzon, 2005) est démontrée chez les individus souffrant de schizophrénie, de même que chez les patients qui rapportent une expérience personnelle plus intense des émotions déplaisantes (Blanchard, Mueser, & Bellack, 1998; Cohen et al., 2005). En somme, ces résultats suggèrent que les processus associés aux émotions négatives peuvent être anormalement désinhibé.

Sans pour autant contredire l'hypothèse préalablement exposée, une autre explication serait liée à la notion d'ambivalence, reflétée par l'augmentation de la P300 chez les patients, à la fois dans les régions postérieures et antérieures pour tous les niveaux de valences. Selon cette hypothèse, les émotions plaisantes et déplaisantes activeraient des circuits neuronaux distincts (Cacioppo, Gardner, & Berntson, 1997; Priester & Petty, 2001). Des recherches récentes suggèrent que ces différents systèmes s'activeraient simultanément lors du traitement de certains stimuli qui ont à la fois des propriétés plaisantes et déplaisantes (Hare, Tottenham, Davidson, Glover, & Casey, 2005; Larsen, McGraw, & Cacioppo, 2001; Numan, 2007). Alors, le concept d'ambivalence s'est révélé être utile pour comprendre un large éventail de comportement et d'état psychopathologique (Priester & Petty, 2001). Fait intéressant, comme mentionné dans l'introduction, même les premiers théoriciens de la schizophrénie ont statué que l'ambivalence était une caractéristique importante de cette pathologie (Bleuler, 1988; Meehl, 1989; Stotz-Ingenlath, 2000). Les travaux scientifiques limités, qui se sont penchés sur l'ambivalence dans la schizophrénie rapportent qu'il s'agirait d'un concept nécessaire pour comprendre les prédispositions fondamentales de ce trouble psychiatrique (Kwapil, Mann, & Raulin, 2002; Kwapil et al., 2000). L'ambivalence est, somme toute, un moyen de conceptualiser les expériences hédoniques anormales chez les plupart des schizophrènes, mais il est essentiel de poursuivre la recherche sur ce sujet.

Bien que ces données permettent de statuer sur différentes explications possibles de la symptomatologie visible chez une clientèle touchée par la schizophrénie, il est crucial de se

questionner sur l'impact du sexe sur les interactions émotionnelles pour avoir une meilleure vision d'ensemble de ce trouble psychotique grave.

5.2 Le traitement des émotions et les différences sexuelles dans la schizophrénie

Premièrement, les différences associées au traitement émotionnel attribuable au sexe ne semblent pas toucher les processus électrocorticaux très précoces tels que la composante P200. Cependant, les différences sexuelles apparaissent quand même relativement rapidement dans les processus du traitement des émotions, comme il est possible de l'observer avec la composante N200. Chez les femmes, les résultats démontrent une plus grande amplitude de la composante N200 seulement dans l'hémisphère cérébral droit lors de la présentation des stimuli à valence déplaisantes. Pour ce qui est des hommes, on remarque aussi une prédominance de l'hémisphère droit, mais cette fois lors du traitement des stimuli à valence plaisante, alors que la N200 prédomine dans l'hémisphère gauche en réponse aux stimuli à valence déplaisante.

L'amplitude de la N200 frontale serait en lien avec l'évaluation des caractéristiques de l'image, guidée particulièrement par les qualités perceptuelles d'activation des stimuli (ex : couleur, contexte, etc.) pour un traitement des émotions ultérieur et de haut niveau (Dolcos & Cabeza, 2002; Schupp et al., 2004). De façon plus précise, cette composante pourrait supposer la contribution du cortex antérieur cingulaire et le cortex préfrontal médian dans l'évaluation et l'expression d'une émotion déplaisante. De plus, ces deux régions ont un rôle à jouer dans la régulation des régions limbiques impliquées dans la génération des réponses émotionnelles (Etkin, Egner, & Kalisch, 2011). Également, le gyrus orbitofrontal, le gyrus frontal supérieur, le gyrus cingulaire antérieur et l'amygdale s'avèrent être impliqués dans le traitement des émotions déplaisantes (Mak et al., 2009) ce qui expliquerait la rapidité de l'activité corticale dans la région frontale, lors des stimuli déplaisants. Les stimuli émotionnels déplaisants semblent pouvoir évoquer des réponses physiologiques automatiques et périphériques plus facilement que ne le font les stimuli émotionnels plaisants (Gross, 2002; Ohira et al., 2006). Le gyrus orbito-frontal serait associé à la suppression volontaire des émotions déplaisantes, ainsi qu'à la régulation descendante des réponses automatiques et périphériques, à une expérience émotionnelle (Ohira et al., 2006; Phillips, Drevets, Rauch, & Lane, 2003). Par

ailleurs, certaines études ont également suggéré que la région orbito-frontale participerait activement lors d'une tâche de renversement de l'apprentissage (Fellows & Farah, 2003; Hornak et al., 2004; Kringelbach & Rolls, 2004), ainsi que lors de la perception d'un événement émotionnel (Hynes, Baird, & Grafton, 2006). Ces considérations pourraient suggérer que la régulation des émotions soit accomplie par la mise à jour et la modification de la valeur affective d'un stimulus (Ochsner, Bunge, Gross, & Gabrieli, 2002b), ce qui expliquerait l'implication de la N200 antérieure lors de la visualisation des stimuli à valence déplaisante.

Pour ce qui est de l'amplitude plus importante lors du traitement des stimuli à valence plaisante pour les hommes, ces résultats supportent l'hypothèse que les hommes sont émotionnellement plus attirés par les images plaisantes, tel que plusieurs stimuli à valence plaisante représentant des scènes érotiques. D'autres chercheurs ont trouvé des résultats semblables au nôtre démontrant que les stimuli déplaisants suscitent une négativité de la composante N200, diminuée par rapport aux stimuli à valence plaisante. Selon ces études, cette composante a été localisée dans le cortex cingulaire antérieur au moyen d'algorithmes d'analyse de sources dipôles (Carretie, Hinojosa, Martin-Loeches, Mercado, & Tapia, 2004; Carretie, Mercado, Hinojosa, Martin-Loeches, & Sotillo, 2004).

De plus, certaines études ont rapporté que les sujets masculins montrent une plus grande latéralisation des fonctions du cerveau (Bowers & LaBarba, 1988; Hines, Chiu, McAdams, Bentler, & Lipcamon, 1992; Russo, Persegani, Papeschi, Nicolini, & Trimarchi, 2000). Il est possible qu'un effet de latéralisation des hémisphères cérébraux reliés au sexe existe dans le processus de traitement des émotions à un certain degré dans certaines régions corticales, en particulier en ce qui concerne les activations de l'amygdale (Cahill et al., 2001; Killgore, Oki, & Yurgelun-Todd, 2001; Killgore & Yurgelun-Todd, 2004). Cependant, d'autres études doivent être menées pour pouvoir investiguer systématiquement cette possibilité.

Également, nos résultats démontrent l'importance de prendre en considération la dimension d'activation des stimuli dans la compréhension de la chronologie des processus émotionnels. Il est démontré que les femmes du groupe contrôle présentent une amplitude plus élevée de la composante P300 lors de la présentation des stimuli à faible activation dans

l'hémisphère droit. Cette composante est généralement associée aux mécanismes attentionnels et à la mémoire (Luck, 2011), alors serait-ce possible que le processus du traitement des émotions chez les femmes s'activent même lorsque les stimuli observés sont moins saillants? Par ailleurs, cette division temporelle du processus émotionnel permet de mettre en perspective l'implication des dimensions émotionnelles. Ainsi, la valence des stimuli aurait un impact sur les composantes précoces associées à l'attention sélective et à l'évaluation des caractéristiques primaires des stimuli et la dimension d'activation de ceux-ci. L'activation serait donc traitée plus tardivement et donc associée à un processus émotionnel ultérieur de plus haut niveau cognitif (Dolcos & Cabeza, 2002; Glaser et al., 2012).

Nos résultats démontrent aussi qu'il existe des différences sexuelles substantielles dans le traitement des émotions chez les individus souffrant de schizophrénie. D'abord, il est possible de constater que la composante N200 antérieure est influencée par des facteurs précis. En cohérence avec ce qui est relaté dans la recension, seule la valence affecte l'amplitude de cette composante précoce, alors que l'activation n'a pas d'effet (Olofsson et al., 2008). Les hommes souffrant de schizophrénie démontrent une amplitude plus importante lors du traitement des émotions à valence déplaisante dans la région frontale et fronto-centrale. Plutôt que d'un déficit général englobant le traitement de toutes les émotions, la schizophrénie peut être associée à un déficit en réponse à un sous-ensemble d'émotion déplaisantes, telle que la colère, le dégoût, la tristesse et la peur (Couture, Penn, & Roberts, 2006; Edwards, Jackson, & Pattison, 2002; Hoekert et al., 2007; Kohler, Walker, Martin, Healey, & Moberg, 2010). De plus, cette relation est observable seulement chez les hommes, ce qui pourrait refléter l'importance des symptômes négatifs dans la schizophrénie, spécifiquement chez les hommes comparativement aux femmes, puisque la N200 a été associée aux symptômes négatifs vécus par les personnes schizophrènes (Stefansson & Jonsdottir, 1996). Par ailleurs, il est courant de constater que les hommes démontrent un niveau plus élevé de symptômes négatifs que les femmes (Morgan et al., 2008). Serait-il possible que la cause des symptômes négatifs remarqués dans la schizophrénie prenne source au tout début du processus de traitement des émotions? De plus, les résultats indiquent clairement que le sexe des individus joue un rôle majeur sur leur processus cognitif émotionnel associé au traitement des émotions déplaisantes affectant ainsi les différences sexuelles dans la symptomatologie du trouble. Dans les études à

venir, il sera primordial de continuer de prendre en considération les différences entre les sexes pour pouvoir comprendre la réalité des individus touchés par la schizophrénie.

Enfin, les données démontrent des différences entre les patients atteints de schizophrénie et les sujets contrôles sur plusieurs composantes, temporellement et spatialement distinctes, associées aux effets émotionnels qui contribuent aux PÉC observés. De plus, des différences significatives entre les hommes et les femmes peuvent aussi être observées dans la présente étude, ce qui appuie fortement les distinctions sexuelles des fonctions cognitives et émotionnelles, déjà documentées. La prochaine étape logique serait donc d'interroger l'implication potentielle des hormones gonadiques dans ces différences sexuelles, étant donné que ces hormones sont connues pour agir sur la régulation des réponses émotionnelles et qu'ils représentent une grande différence physiologique existant entre les hommes et les femmes.

5.3 Le traitement des émotions et les différences hormonales dans la schizophrénie

Les analyses corrélationnelles entre les hormones gonadiques et les différentes composantes des PÉC étaient préliminaires, étant donné le nombre insuffisant de participants dans chacun des groupes. Néanmoins, nous avons observé des corrélations positives, premièrement avec l'estrogène, puis avec la progestérone, chez les femmes du groupe contrôle pour l'amplitude de la composante N200 lors de la présentation des stimuli à valence déplaisante et à forte activation. Ceci dénotait que plus les niveaux d'estrogène et de progestérone étaient élevés chez ces femmes, plus l'amplitude de la N200 était importante. Aussi, chez les patients schizophrènes de sexe masculin, nous avons démontré des corrélations positives entre le taux de progestérone et les PÉC lors de la présentation des stimuli à valence plaisante et à forte activation. Ainsi, pour cette catégorie émotionnelle, l'amplitude des composantes P200 postérieure et P300 postérieure était plus ample lorsque le niveau de progestérone était plus élevé. Pour le même groupe d'homme, une corrélation négative avec la composante P300 postérieure a aussi été remarquée avec le taux de testostérone lors de la présentation des stimuli à valence déplaisante et à forte activation. La signification fonctionnelle de ces résultats reste à être déterminée dans une étude

neuropsychoenocrinologique approfondie. Toutefois nous savons aujourd'hui que la recherche animale et humaine indique que les stéroïdes sexuels peuvent avoir des effets directs sur le développement de certaines psychopathologies (Alexander & Peterson, 2001) et par conséquent, certaines hormones gonadiques et surrénales pourraient jouer un rôle significatif, jusqu'ici sous-estimé, dans la physiopathologie et dans l'évolution de la schizophrénie.

Bien qu'il aurait été suggéré que l'estrogène jouerait un rôle protecteur dans la schizophrénie, (Hafner et al., 1993; Seeman & Lang, 1990) d'autres études suggèrent que les différences entre les sexes soient plutôt attribuées à la testostérone, qui jouerait un rôle dans l'étiologie de la schizophrénie (Beratis, Gabriel, & Hoidas, 1994; Salokangas, 1995). En effet, les niveaux de testostérone augmentent considérablement pour atteindre un sommet pendant l'adolescence chez les hommes, puis diminuent progressivement avec l'âge (Wilson, 1996), ce qui suit le modèle d'apparition de la schizophrénie. Cependant, d'autres études dénotent un retard pubertaire et un faible taux de testostérone chez les hommes souffrant de schizophrénie (Kline et al., 1968). Des études plus récentes ont démontré que la concentration plasmatique de testostérone était inversement proportionnelle à la sévérité des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes de sexe masculin (Akhondzadeh et al., 2006; Ko et al., 2007; Shirayama et al., 2002). D'après une étude effectuée dans notre laboratoire, une diminution des niveaux de testostérone a été constaté chez les patients de sexe masculin, par rapport aux sujets des groupes contrôles du même sexe et, étonnamment, des niveaux accrus ont été observés chez les patientes (Mendrek, Lakis, et al., 2011). En outre, les niveaux élevés de testostérone chez les femmes ont été corrélés avec les activations cérébrales, lors d'une tâche de rotation mentale (Mendrek, Lakis, et al., 2011). Ces données démontrent clairement que l'étude des facteurs endocriniens pourrait accroître notre compréhension des liens entre la cognition, l'activité cérébrale et le développement de la symptomatologie et qu'il faudra composer avec cette réalité dans les recherches futures.

Pour la progestérone, maintenant, il faut mentionner que cette hormone a été identifiée comme jouant un rôle important dans la régulation de l'humeur (Rubinow & Schmidt, 1995), la cognition (LeBlanc, Janowsky, Chan, & Nelson, 2001), l'inflammation, la fonction mitochondriale, la neurogenèse, la régénération, la myélinisation et la récupération à la suite d'un traumatisme crânien chez les hommes et les femmes (Brinton et al., 2008). D'après une étude menée ultérieurement dans notre laboratoire lors du traitement d'émotions à valence

déplaisante, les activations dans le cortex orbitofrontal moyen et supérieur étaient significativement corrélées avec les niveaux de progestérone chez les hommes du groupe contrôle (Champagne et al., 2012). De plus, lors du traitement des émotions à valence plaisante, le taux de progestérone était corrélé avec des activations dans le gyrus fusiforme chez les hommes du groupe contrôle, et avec le cortex occipital médian chez les patients schizophrènes de sexe masculin (Champagne et al., 2012). Les études sur des animaux ont montré que les récepteurs de progestérone sont présents dans plusieurs structures limbiques et cortico-limbiques, traditionnellement associées au traitement des émotions, y compris l'hypothalamus, le thalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal, le bulbe olfactif, ainsi que le cervelet (Guerra-Araiza, Coyoy-Salgado, & Camacho-Arroyo, 2002; Guerra-Araiza, Villamar-Cruz, Gonzalez-Arenas, Chavira, & Camacho-Arroyo, 2003; Kato, Hirata, Nozawa, & Yamada-Mouri, 1994). Par ailleurs, une étude post-mortem chez les femmes a révélé des concentrations de progestérone et de ses métabolites dans le cortex préfrontal, temporal et pariétal, ainsi que dans certaines structures sous-corticales, y compris l'amygdale, l'hippocampe, le noyau caudé, le putamen, le thalamus, le noyau accumbens, la substantia nigra, l'hypothalamus et le cervelet (Bixo, Andersson, Winblad, Purdy, & Backstrom, 1997). Nos résultats montrent que, au moins dans le cas du traitement émotionnel, la progestérone semble avoir un rôle non négligeable chez les hommes. En d'autres termes, bien que la progestérone joue un rôle primordial dans la fonction reproductrice chez les femmes, il peut être aussi important pour le fonctionnement du cerveau chez les hommes.

Depuis les dernières années, il est possible de constater une augmentation de l'intérêt pour les fonctions des hormones gonadiques en schizophrénie. Ces données sont préliminaires et font ressortir l'importance d'inclure des mesures hormonales dans l'étude de la schizophrénie. De plus, ces résultats soulignent, encore une fois, l'importance de porter une attention distincte entre les deux sexes dans les études neuroendocriniennes et électrophysiologiques de la schizophrénie et autres troubles psychiatriques, qui démontrent des différences sexuelles dans leurs profils épidémiologique, clinique et/ou neurobiologique (par exemple la dépression majeure, l'autisme ou le TDAH).

La présente étude permet donc d'amorcer une certaine compréhension de la chronologie, de la topographie électrocorticale et des dimensions du traitement des émotions. La dimension de la valence des stimuli joue un rôle sur les composantes des PÉC précoces, ce

qui a trait à l'attention sélective et la dimension d'activation des stimuli est impliqué dans les composantes des PÉC plus tardives, ce qui démontre l'implication des fonctions émotionnels de plus haut niveau. Ensuite, il est possible de dévoiler un lien entre le processus cognitif du traitement des émotions et la symptomatologie de la schizophrénie. Des différences sont observables dans l'utilisation des fonctions neurocognitives du traitement affectif chez les schizophrènes, ce qui permet de comprendre davantage l'aspect des symptômes négatifs et des troubles émotionnels associé à cette psychopathologie. D'un autre côté, des distinctions frappantes entre les hommes et les femmes sont mises à jour concernant le traitement des émotions, tant pour la population normale que pour les individus souffrant de schizophrénie. Le sexe est un facteur très important dans le développement et dans le fonctionnement des processus électrocorticaux.

5.4 Limites et perspectives futures

Il existe plusieurs limites potentielles qui devraient être considérées. Premièrement, l'échantillonnage devrait inclure un plus grand nombre de sujets, tant pour mieux représenter la population en général que pour mieux représenter le groupe clinique, tout en recrutant autant de femmes que d'hommes pour chaque groupe. Une autre limitation concerne l'échantillonnage, qui doit être mieux considérée, puisque l'échantillon actuel des patients représente des patients ayant un diagnostic de schizophrénie, par contre ces patients sont stables et très fonctionnels. Les études futures devront établir dans quelle mesure les résultats actuels peuvent être généralisés pour l'ensemble des individus touchés par ce trouble psychiatrique. De plus, il serait intéressant de se pencher sur les implications potentielles des antipsychotiques sur les résultats obtenus chez les patients schizophrènes, puisque ceux-ci prenaient de la médication antipsychotique variée à des doses cliniques individuellement déterminées. Les effets des différentes molécules des médicaments antipsychotiques sur l'expérience émotionnelle ne sont pas très clairs, bien que des preuves suggèrent que de tels effets soient minimales (Berenbaum & Oltmanns, 1992; Kring & Neale, 1996). Par contre, plus récemment, plusieurs études ont pu démontrer des interactions entre certains types de médication antipsychotique et des fonctions cognitives (Davidson et al., 2009; Marston et al., 2009; Mucci et al., 2011), situation qui pourrait produire des effets sur l'exécution de la tâche émotionnelle. Étant donné que nous investiguons les différences entre les hommes et les

femmes, et que celles-ci sont souvent associées aux distinctions dans les taux d'hormones gonadiques de chaque sexe et dans le cycle menstruel chez les femmes, il serait plus que pertinent de pouvoir diviser chaque groupe de femme, soit les femmes contrôles et les femmes schizophrènes, en deux en se basant sur la phase de leur cycle menstruel, soit lutéale, soit folliculaire sur la base de prises de sang, immédiatement avant ou après l'enregistrement EEG/ERP.

Des recherches plus poussées utilisant des méthodes de PÉC aideraient à clarifier les processus émotionnels déficitaires chez les personnes atteintes de schizophrénie, tant chez les femmes que chez les hommes.

Conclusion

L'apport de la recherche en neuroscience nous a permis d'effectuer plusieurs avancées dans la compréhension de l'activité cérébrale sous-tendant les fonctions cognitives et émotionnelles et ce, tant dans la population en générale, que pour celles souffrant de problèmes neurologiques et psychiatriques. Même si nous sommes encore relativement loin d'une compréhension intégrée des interactions entre cognition et émotion, les différentes approches offertes ont certainement permis d'organiser les pièces du casse-tête que représentent ces processus cérébraux.

Dans le présent mémoire, nous avons fait le choix d'étudier les émotions dans une population atteinte de schizophrénie, car nous savons depuis longtemps que cette population éprouve des difficultés à gérer, à moduler et à interpréter les stimuli émotionnels (Schneider et al., 2006). Par contre, nous savons assez peu de choses sur les dimensions des émotions pouvant être touchées en schizophrénie. L'une des approches proposées pour décortiquer certains niveaux émotionnels repose sur la théorie bidimensionnelle. Cette théorie bidimensionnelle des émotions propose que la nature de l'expérience émotionnelle soit essentiellement déterminée par deux dimensions principales, soit la valence et l'activation (Russell, 2003). La dimension de valence différencie les émotions positives (plaisantes) des émotions négatives (déplaisantes) (Gruhn & Scheibe, 2008), tandis que la dimension de l'activation différencie les états d'activation élevée des états d'activation plus faible (Gruhn & Scheibe, 2008). D'après des études récentes, ces deux dimensions interagissent et doivent être prises en compte lorsque l'on étudie le traitement des émotions (Cuthbert et al., 2000; Libkuman, Otani, Kern, Viger, & Novak, 2007; Robinson, Storbeck, Meier, & Kirkeby, 2004).

Puisque les déficits dans le traitement émotif chez les schizophrènes sont clairement rapportés (Kohler, Bilker, Hagendoorn, Gur, & Gur, 2000; Kohler & Martin, 2006), certaines données nous permettent d'observer une activation différente chez ce groupe lors de certains processus cognitifs émotionnels. Lors de la récupération en mémoire épisodique d'images déplaisantes, comparativement aux images plaisantes, les patients schizophrènes démontrent des activations significativement distinctes (Lakis, Jimenez, et al., 2011). D'après la même étude, la dimension d'activation ne serait pas un facteur de la différenciation chez les schizophrènes, tant au niveau comportemental que neurofonctionnel.

Bien qu'un grand nombre de chercheurs ait souligné des différences significatives entre les hommes et les femmes, dans la population en générale, dans les activations cérébrales associées aux processus émotionnels et cognitifs (Domes et al., 2010; Gur et al., 2000; Koch et al., 2007; Wager et al., 2003; Weiss et al., 2003), très peu des études se penchant sur les individus souffrant de schizophrénie ont considéré les différences sexuelles.

Étudier les liens entre les déficits du système neuroendocrinien et les processus émotionnels dans la schizophrénie fournira des indices pour comprendre le développement des différences de sexe dans la schizophrénie, et ainsi pour comprendre son étiologie. En outre, les résultats de la présente recherche, ainsi que les résultats d'autres recherches investiguant les différences entre les hommes et les femmes atteints de schizophrénie, ont le potentiel d'influencer le développement futur des interventions cliniques de la schizophrénie prenant en considération le sexe des patients (par exemple au niveau de la médication antipsychotique utilisée). Par exemple, au niveau moléculaire, les progrès de la thérapie individualisée sont déjà en cours. Plus précisément, le domaine de la pharmaco-génomique vise à sélectionner des médicaments avec le plus de bénéfices et le moins de risques pour le patient en fonction de leur constitution génétique, c'est à dire un traitement individualisé (Basile, Masellis, Potkin, & Kennedy, 2002). Considérant cela, il est également important de garder à l'esprit que les différences biologiques entre les hommes et les femmes contribuent sensiblement à la susceptibilité aux maladies et les hommes et les femmes peuvent avoir un spectre génétique différent qui cause la maladie, ce qui pourrait à son tour affecter la réponse et les résultats au traitement (Pinsonneault & Sadee, 2003). Malheureusement, encore aujourd'hui et malgré nos connaissances sur les différences sexuelles, la majorité des recherches portant sur la schizophrénie associe les hommes et les femmes dans un même groupe expérimental, ou encore est représenté par un échantillon uniquement masculin. Aussi, les services psychiatriques pour les patients atteints de schizophrénie sont habituellement développés pour les hommes, puisque l'archétype du patient souffrant de schizophrénie est de sexe masculin. Cependant, les patients masculins et féminins souffrant de schizophrénie présentent des différences claires et évidentes dans la façon dont leur cerveau fonctionne au cours d'importantes tâches cognitives et émotionnelles (comme cela a été observé dans notre recherche) qui sont à la fois altérées dans la schizophrénie et utilisées tous les jours dans les fonctions sociales. Bien que la possibilité d'un traitement spécifique pour chaque sexe pour les

patients schizophrènes soit intéressante, il reste néanmoins spéculatif en raison de l'absence d'initiatives de recherche qui prennent le sexe comme une covariable d'intérêt pertinente lors de l'investigation des corrélats neuronaux sous-jacents aux tâches émotionnelles et cognitives.

6 Bibliographie

- Abdolmaleky, H. M., Smith, C. L., Zhou, J. R., & Thiagalingam, S. (2008). Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders. *Methods Mol Biol*, 448, 187-212. doi: 10.1007/978-1-59745-205-2_9
- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 22(5), 417-428. doi: 10.3109/09540261.2010.515205
- Aberg, K., Axelsson, E., Saetre, P., Jiang, L., Wetterberg, L., Pettersson, U., . . . Jazin, E. (2008). Support for schizophrenia susceptibility locus on chromosome 2q detected in a Swedish isolate using a dense map of microsatellites and SNPs. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(7), 1238-1244. doi: 10.1002/ajmg.b.30762
- Achim, A. M., & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 187, 500-509. doi: 10.1192/bjp.187.6.500
- Addington, J., & Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 32(3), 171-181. doi: S0920996498000425 [pii]
- Adrian, E. D., & Matthews, B. H. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol*, 81(4), 440-471.
- Akhondzadeh, S., Rezaei, F., Larijani, B., Nejatisafa, A. A., Kashani, L., & Abbasi, S. H. (2006). Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*, 84(2-3), 405-410. doi: 10.1016/j.schres.2006.02.008
- Alain, C., Bernstein, L. J., Cortese, F., Yu, H., & Zipursky, R. B. (2002). Deficits in automatically detecting changes in conjunction of auditory features in patients with schizophrenia. *Psychophysiology*, 39(5), 599-606. doi: 10.1017/S0048577202394101
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 60(6), 565-571. doi: 10.1001/archpsyc.60.6.565 60/6/565 [pii]
- Alexander, G. M., & Peterson, B. S. (2001). Sex steroids and human behavior: implications for developmental psychopathology. *CNS Spectr*, 6(1), 75-88.
- Andreasen, N. C., & Carpenter, W. T., Jr. (1993). Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19(2), 199-214.
- APA. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition. (Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arboleda-Florez. (1997). Consent in Psychiatry <http://cpa.medical.org/cpa/public2/papers/position.papers/consent.html>. Repéré
- Ashby, F. G., Isen, A. M., & Turken, A. U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychol Rev*, 106(3), 529-550.
- Bahramali, H., Lim, L. C., Rennie, C., Meares, R., & Gordon, E. (2001). ERPs associated with and without an "orienting reflex" in patients with schizophrenia. *The International journal of neuroscience*, 108(3-4), 163-174.
- Bar, M. (2003). A cortical mechanism for triggering top-down facilitation in visual object recognition. *Journal of cognitive neuroscience*, 15(4), 600-609. doi: 10.1162/089892903321662976
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Dale, A. M., . . . Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(2), 449-454. doi: 10.1073/pnas.0507062103
- Basile, V. S., Masellis, M., Potkin, S. G., & Kennedy, J. L. (2002). Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Human molecular genetics*, 11(20), 2517-2530.
- Becker, J. B., Berkley, K., Geary, N., Hampson, E., Herman, J. P., & Young, E. A. (2008). *Sex Differences in the Brain: from Genes to Behavior*.
- Bendixen, A., SanMiguel, I., & Schroger, E. (2012). Early electrophysiological indicators for predictive processing in audition: a review. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 83(2), 120-131. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.08.003
- Beratis, S., Gabriel, J., & Hoidas, S. (1994). Age at onset in subtypes of schizophrenic disorders. *Schizophrenia bulletin*, 20(2), 287-296.
- Berenbaum, H., & Oltmanns, T. F. (1992). Emotional experience and expression in schizophrenia and depression. *Journal of abnormal psychology*, 101(1), 37-44.
- Bergemann, N., Parzer, P., Runnebaum, B., Resch, F., & Mundt, C. (2007). Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med*, 37(10), 1427-1436. doi: 10.1017/S0033291707000578
- Bermanzohn, P. C., Porto, L., Arlow, P. B., Pollack, S., Stronger, R., & Siris, S. G. (2000). Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia: a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophr Bull*, 26(3), 517-525.
- Bixo, M., Andersson, A., Winblad, B., Purdy, R. H., & Backstrom, T. (1997). Progesterone, 5alpha-pregnane-3,20-dione and 3alpha-hydroxy-5alpha-pregnane-20-one in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Brain Res*, 764(1-2), 173-178.
- Blackwood, D. H., Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackburn, I. M., St Clair, D. M., & McInnes, A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 150, 154-160.
- Blanchard, J. J., & Cohen, A. S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull*, 32(2), 238-245. doi: sbj013 [pii] 10.1093/schbul/sbj013
- Blanchard, J. J., Mueser, K. T., & Bellack, A. S. (1998). Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24(3), 413-424.
- Bleuler, M. (1988). [Origin and significance of Eugen Bleuler's work: "Dementia praecox or the schizophrenia group". A contribution to the history of Manfred Bleuler's Zurich psychiatry]. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis = Revue suisse de medecine Praxis*, 77(48), 1322-1326.
- Boerma, M. A., van der Stel, J. C., van Amelsvoort, T., Linszen, D. H., & de Haan, L. (2010). [Women, schizophrenia and oestrogen; neurobiological hypotheses and hormonotherapy studies]. *Tijdschr Psychiatr*, 52(4), 235-244.
- Boutros, N. N., Korzyukov, O., Jansen, B., Feingold, A., & Bell, M. (2004). Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry research*, 126(3), 203-215. doi: 10.1016/j.psychres.2004.01.007

- Bowers, C. A., & LaBarba, R. C. (1988). Sex differences in the lateralization of spatial abilities: a spatial component analysis of extreme group scores. *Brain Cogn*, 8(2), 165-177.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Sabatinelli, D., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion*, 1(3), 300-319.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 25(1), 49-59.
- Bradley, M. M., Sabatinelli, D., Lang, P. J., Fitzsimmons, J. R., King, W., & Desai, P. (2003). Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behavioral neuroscience*, 117(2), 369-380.
- Brazdil, M., Dobsik, M., Mikl, M., Hlustik, P., Daniel, P., Pazourkova, M., . . . Rektor, I. (2005). Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task. *Neuroimage*, 26(1), 285-293. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.051
- Breier, A., Schreiber, J. L., Dyer, J., & Pickar, D. (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry*, 48(3), 239-246.
- Brinton, R. D., Thompson, R. F., Foy, M. R., Baudry, M., Wang, J., Finch, C. E., . . . Nilsen, J. (2008). Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol*, 29(2), 313-339. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.02.001
- Cacioppo, J. T., Gardner, W. L., & Berntson, G. G. (1997). Beyond bipolar conceptualizations and measures: the case of attitudes and evaluative space. *Pers Soc Psychol Rev*, 1(1), 3-25. doi: 10.1207/s15327957pspr0101_2
- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7(6), 477-484. doi: 10.1038/nrn1909
- Cahill, L., Haier, R. J., White, N. S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., . . . Alkire, M. T. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem*, 75(1), 1-9. doi: 10.1006/nlme.2000.3999
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci*, 21(7), 294-299.
- Canada, H. R. a. S. D. (2001). The National Occupational Classification and the Career Handbook
<http://www5.hrsdc.gc.ca/noc/English/CH/2001/IntroductionNOCandCH.aspx> Repéré
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(16), 10789-10794. doi: 10.1073/pnas.162356599
- Cano, M. E., Class, Q. A., & Polich, J. (2009). Affective valence, stimulus attributes, and P300: color vs. black/white and normal vs. scrambled images. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 71(1), 17-24. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.07.016
- Carretie, L., Hinojosa, J. A., Martin-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Hum Brain Mapp*, 22(4), 290-299. doi: 10.1002/hbm.20037
- Carretie, L., Martin-Loeches, M., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *J Cogn Neurosci*, 13(8), 1109-1128. doi: 10.1162/089892901753294400

- Carretie, L., Mercado, F., Hinojosa, J. A., Martin-Loeches, M., & Sotillo, M. (2004). Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related potentials. *J Affect Disord*, 78(2), 119-130. doi: S0165032702002422 [pii]
- Carretie, L., Mercado, F., Tapia, M., & Hinojosa, J. A. (2001). Emotion, attention, and the 'negativity bias', studied through event-related potentials. *Int J Psychophysiol*, 41(1), 75-85.
- Castle, D. J., Abel, K., Takei, N., & Murray, R. M. (1995). Gender differences in schizophrenia: hormonal effect or subtypes? *Schizophr Bull*, 21(1), 1-12.
- Ceskova, E., Prikryl, R., & Kasperek, T. (2007). Testosterone in first-episode schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*, 28(6), 811-814.
- Champagne, J., Lakis, N., Bourque, J., Lavoie, M. E., & Mendrek, A. (2011). Progesterone and cerebral function during emotion processing in men and women with schizophrenia. *17th annual meeting of the Organization on Human Brain Mapping*.
- Champagne, J., Lakis, N., Bourque, J., Stip, E., Lipp, O., & Mendrek, A. (2012). Progesterone and Cerebral Function during Emotion Processing in Men and Women with Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*, 2012, 917901. doi: 10.1155/2012/917901
- Chivers, M. L., Seto, M. C., Lalumiere, M. L., Laan, E., & Grimbos, T. (2010). Agreement of self-reported and genital measures of sexual arousal in men and women: a meta-analysis. *Arch Sex Behav*, 39(1), 5-56. doi: 10.1007/s10508-009-9556-9
- Clark, A. S., MacLusky, N. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1988). Androgen binding and metabolism in the cerebral cortex of the developing rhesus monkey. *Endocrinology*, 123(2), 932-940.
- Clark, V. P., Fannon, S., Lai, S., Benson, R., & Bauer, L. (2000). Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, 83(5), 3133-3139.
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., & Steinhausen, H. C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12, 150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
- Cohen, A. S., Dinzeo, T. J., Nienow, T. M., Smith, D. A., Singer, B., & Docherty, N. M. (2005). Diminished emotionality and social functioning in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 193(12), 796-802.
- Cohen, A. S., & Minor, K. S. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull*, 36(1), 143-150. doi: sbn061 [pii] 10.1093/schbul/sbn061
- Collaer, M. L., & Hines, M. (1995). Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull*, 118(1), 55-107.
- Collignon, O., Girard, S., Gosselin, F., Saint-Amour, D., Lepore, F., & Lassonde, M. (2010). Women process multisensory emotion expressions more efficiently than men. *Neuropsychologia*, 48(1), 220-225. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.007
- Comerchero, M. D., & Polich, J. (1998). P3a, perceptual distinctiveness, and stimulus modality. *Brain research. Cognitive brain research*, 7(1), 41-48.
- Comerchero, M. D., & Polich, J. (1999). P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(1), 24-30.

- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*, 32 Suppl 1, S44-63. doi: 10.1093/schbul/sbl029
- Crowley, K. E., & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol*, 115(4), 732-744. doi: 10.1016/j.clinph.2003.11.021
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol*, 52(2), 95-111.
- Cutting, J. (2002). *Descriptive Psychopathology*. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia. Second Edition: Blackwell Publishers*.
- Cutting, J. C. (1990). *The right cerebral hemisphere and psychiatric disorders*. Oxford
- Danielyan, A., & Nasrallah, H. A. (2009). Neurological disorders in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 32(4), 719-757. doi: S0193-953X(09)00075-6 [pii] 10.1016/j.psc.2009.08.004
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., . . . Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *The American journal of psychiatry*, 166(6), 675-682. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08060806
- Davidson, R. J. (2001). Toward a biology of personality and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 191-207.
- Davis, M., & Emory, E. (1995). Sex differences in neonatal stress reactivity. *Child Dev*, 66(1), 14-27.
- Davis, P. A. (1939). Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *Journal of Neurophysiology*, 2, 494-499.
- Dawson, G. D. (1947). Cerebral Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 10(3), 134-140.
- Delplanque, S., Lavoie, M. E., Hot, P., Silvert, L., & Sequeira, H. (2004). Modulation of cognitive processing by emotional valence studied through event-related potentials in humans. *Neurosci Lett*, 356(1), 1-4. doi: S0304394003012059 [pii]
- Demiralp, T., Uçok, A., Devrim, M., Isoglu-Alkac, U., Tecer, A., & Polich, J. (2002). N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. *Psychiatry Res*, 111(2-3), 167-179.
- Di Russo, F., Taddei, F., Aprile, T., & Spinelli, D. (2006). Neural correlates of fast stimulus discrimination and response selection in top-level fencers. *Neurosci Lett*, 408(2), 113-118. doi: 10.1016/j.neulet.2006.08.085
- Dimberg, U., & Lundquist, L. O. (1990). Gender differences in facial reactions to facial expressions. *Biol Psychol*, 30(2), 151-159.
- Dolcos, F., & Cabeza, R. (2002). Event-related potentials of emotional memory: encoding pleasant, unpleasant, and neutral pictures. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2(3), 252-263.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 23(1), 64-74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.05.015

- Domes, G., Schulze, L., Bottger, M., Grossmann, A., Hauenstein, K., Wirtz, P. H., . . . Herpertz, S. C. (2010). The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum Brain Mapp*, 31(5), 758-769. doi: 10.1002/hbm.20903
- Donges, U. S., Kersting, A., & Suslow, T. (2012). Women's greater ability to perceive happy facial emotion automatically: gender differences in affective priming. *PLoS One*, 7(7), e41745. doi: 10.1371/journal.pone.0041745
- Duncan-Johnson, C. C., & Donchin, E. (1982). The P300 component of the event-related brain potential as an index of information processing. *Biological psychology*, 14(1-2), 1-52.
- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev*, 22(6), 789-832.
- Egan, M. F., Duncan, C. C., Suddath, R. L., Kirch, D. G., Mirsky, A. F., & Wyatt, R. J. (1994). Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*, 11(3), 259-271.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15(2), 85-93. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.004
- Fabiani, M., Gratton, G., & Coles, M. G. H. (2000). *Event-related brain potentials: Methods, theory and applications*. In J. Cacioppo, L. Tassinari, & G. Berntson. New-York: Cambridge University Press.
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2003). Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain*, 126(Pt 8), 1830-1837. doi: 10.1093/brain/awg180
- Fernandez-Guasti, A., Kruijver, F. P., Fodor, M., & Swaab, D. F. (2000). Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. *J Comp Neurol*, 425(3), 422-435.
- Ferreira-Santos, F., Silveira, C., Almeida, P. R., Palha, A., Barbosa, F., & Marques-Teixeira, J. (2012). The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(7), 1300-1308. doi: 10.1016/j.clinph.2011.11.036
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. (1996). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Biometrics Research Department New York State Psychiatric Institute, New York
- Fletcher, P. C., & Frith, C. D. (2009). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 10(1), 48-58. doi: 10.1038/nrn2536
- Flyckt, L., Mattsson, M., Edman, G., Carlsson, R., & Cullberg, J. (2006). Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(6), 916-924.
- Folsom, D. P., Hawthorne, W., Lindamer, L., Gilmer, T., Bailey, A., Golshan, S., . . . Jeste, D. V. (2005). Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. *Am J Psychiatry*, 162(2), 370-376. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.370

- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170. doi: PSYP602 [pii] 10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36(6), 667-682.
- Ford, J. M., White, P. M., Csernansky, J. G., Faustman, W. O., Roth, W. T., & Pfefferbaum, A. (1994). ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. *Biological psychiatry*, 36(3), 153-170.
- Foxe, J. J., Doniger, G. M., & Javitt, D. C. (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, 12(17), 3815-3820.
- Foxe, J. J., Yeap, S., Snyder, A. C., Kelly, S. P., Thakore, J. H., & Molholm, S. (2011). The N1 auditory evoked potential component as an endophenotype for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives, first-episode, and chronic schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261(5), 331-339. doi: 10.1007/s00406-010-0176-0
- Frangou, S., Sharma, T., Alarcon, G., Sigmudsson, T., Takei, N., Binnie, C., & Murray, R. M. (1997). The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophrenia research*, 23(1), 45-53. doi: 10.1016/S0920-9964(96)00089-8
- Freunberger, R., Klimesch, W., Doppelmayr, M., & Holler, Y. (2007). Visual P2 component is related to theta phase-locking. *Neurosci Lett*, 426(3), 181-186. doi: S0304-3940(07)00948-2 [pii] 10.1016/j.neulet.2007.08.062
- Fukuta, H., Ito, I., Tateno, A., Nogami, T., Taiji, Y., Arakawa, R., . . . Okubo, Y. (2013). Effects of menopause on brain structural changes in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 67(1), 3-11. doi: 10.1111/pcn.12003
- Gaebel, W., & Wolwer, W. (1992). Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242(1), 46-52.
- Galambos, R., & Sheatz, G. C. (1962). An electroencephalograph study of classical conditioning. *Am J Physiol*, 203, 173-184.
- Garcia-Larrea, L., Lukaszewicz, A. C., & Mauguiere, F. (1992). Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia*, 30(8), 723-741.
- Gasbarri, A., Amone, B., Pompili, A., Pacitti, F., Pacitti, C., & Cahill, L. (2007). Sex-related hemispheric lateralization of electrical potentials evoked by arousing negative stimuli. *Brain Res*, 1138, 178-186. doi: 10.1016/j.brainres.2006.12.073
- Gholipour, T., Moeller, F., Pittau, F., Dubeau, F., & Gotman, J. (2011). Reproducibility of interictal EEG-fMRI results in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 52(3), 433-442. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02768.x
- Gilmore, C. S., Clementz, B. A., & Buckley, P. F. (2005). Stimulus sequence affects schizophrenia-normal differences in event processing during an auditory oddball task. *Brain research. Cognitive brain research*, 24(2), 215-227. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.020
- Glaser, E., Mendrek, A., Germain, M., Lakis, N., & Lavoie, M. E. (2012). Sex differences in memory of emotional images: A behavioral and electrophysiological investigation. *Int J Psychophysiol*, 85(1), 17-26. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.01.007

- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., O'Brien, L. M., Horton, N. J., Kennedy, D. N., Makris, N., . . . Tsuang, M. T. (2002). Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 59(2), 154-164.
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 67(10), e12.
- Gross, J. J. (2002). Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 39(3), 281-291. doi: 10.1017/S0048577201393198
- Gruhn, D., & Scheibe, S. (2008). Age-related differences in valence and arousal ratings of pictures from the International Affective Picture System (IAPS): do ratings become more extreme with age? *Behav Res Methods*, 40(2), 512-521.
- Guerra-Araiza, C., Coyoy-Salgado, A., & Camacho-Arroyo, I. (2002). Sex differences in the regulation of progesterone receptor isoforms expression in the rat brain. *Brain Res Bull*, 59(2), 105-109.
- Guerra-Araiza, C., Villamar-Cruz, O., Gonzalez-Arenas, A., Chavira, R., & Camacho-Arroyo, I. (2003). Changes in progesterone receptor isoforms content in the rat brain during the oestrous cycle and after oestradiol and progesterone treatments. *J Neuroendocrinol*, 15(10), 984-990.
- Guest, P. C., Schwarz, E., Krishnamurthy, D., Harris, L. W., Leweke, F. M., Rothermundt, M., . . . Bahn, S. (2011). Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 36(7), 1092-1096. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.018
- Guillem, F., Mendrek, A., Lavoie, M. E., Pampoulova, T., & Stip, E. (2009). Sex differences in memory processing in schizophrenia: an event-related potential (ERP) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(1), 1-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.08.002
- Gur, R. C., Alsop, D., Glahn, D., Petty, R., Swanson, C. L., Maldjian, J. A., . . . Gur, R. E. (2000). An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain and Language*, 74(2), 157-170. doi: 10.1006/brln.2000.2325 S0093-934X(00)92325-3 [pii]
- Gur, R. C., Gunning-Dixon, F. M., Turetsky, B. I., Bilker, W. B., & Gur, R. E. (2002). Brain region and sex differences in age association with brain volume: a quantitative MRI study of healthy young adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 10(1), 72-80.
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7), 4259-4264. doi: 10.1073/pnas.071043098
- Hafner, H., Maurer, K., Löffler, W., Fatkenheuer, B., an der Heiden, W., Riecher-Rössler, A., . . . Gattaz, W. F. (1994). The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry Suppl*(23), 29-38.
- Hafner, H., Riecher-Rössler, A., An Der Heiden, W., Maurer, K., Fatkenheuer, B., & Löffler, W. (1993). Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23(4), 925-940.
- Häfner, H., Riecher-Rössler, A., an der Heiden, W., Maurer, K., Fätkenheuer, B., & Löffler, W. (1993). Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23, 925-940.

- Hajcak, G., MacNamara, A., & Olvet, D. M. (2010). Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Dev Neuropsychol*, 35(2), 129-155. doi: 10.1080/87565640903526504
- Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106(2), 156-164.
- Hall, J., Whalley, H. C., McKirdy, J. W., Romaniuk, L., McGonigle, D., McIntosh, A. M., . . . Lawrie, S. M. (2008). Overactivation of fear systems to neutral faces in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64(1), 70-73. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.12.014
- Hall, J. A., Carter, J. D., & Horgan, T. G. (2000). Gender differences in nonverbal communication of emotion. Dans A. H. Fischer (dir.), *Gender and emotion: social psychological perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Halpern, D. F., & Tan, U. (2001). Stereotypes and steroids: using a psychobiosocial model to understand cognitive sex differences. *Brain Cogn*, 45(3), 392-414. doi: 10.1006/brcg.2001.1287
- Han, S., Fan, Y., & Mao, L. (2008). Gender difference in empathy for pain: an electrophysiological investigation. *Brain Res*, 1196, 85-93. doi: 10.1016/j.brainres.2007.12.062
- Hansenne, M. (2000). [The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 30(4), 191-210.
- Hare, T. A., Tottenham, N., Davidson, M. C., Glover, G. H., & Casey, B. J. (2005). Contributions of amygdala and striatal activity in emotion regulation. *Biol Psychiatry*, 57(6), 624-632. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.038
- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., . . . Wiersma, D. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 178, 506-517.
- Heerey, E. A., & Gold, J. M. (2007). Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *J Abnorm Psychol*, 116(2), 268-278. doi: 10.1037/0021-843X.116.2.268
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Waternaux, C., & Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*, 151(10), 1409-1416.
- Heilman, K. M. (1997). The neurobiology of emotional experience. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(3), 439-448.
- Helgeland, M. I., & Torgersen, S. (2005). Stability and prediction of schizophrenia from adolescence to adulthood. *European child & adolescent psychiatry*, 14(2), 83-94. doi: 10.1007/s00787-005-0436-0
- Hempel, A., Hempel, E., Schonknecht, P., Stippich, C., & Schroder, J. (2003). Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Res*, 122(2), 115-124.
- Hill, H., & Weisbrod, M. (1999). The relation between asymmetry and amplitude of the P300 field in schizophrenia. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(9), 1611-1617.
- Hines, M., Chiu, L., McAdams, L. A., Bentler, P. M., & Lipcamon, J. (1992). Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization

- related to midsagittal surface areas of callosal subregions. *Behav Neurosci*, 106(1), 3-14.
- Hoekert, M., Kahn, R. S., Pijnenborg, M., & Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 96(1-3), 135-145. doi: S0920-9964(07)00322-2 [pii] 10.1016/j.schres.2007.07.023
- Hoffmann, H., Kessler, H., Eppel, T., Rukavina, S., & Traue, H. C. (2010). Expression intensity, gender and facial emotion recognition: Women recognize only subtle facial emotions better than men. *Acta Psychol (Amst)*, 135(3), 278-283. doi: 10.1016/j.actpsy.2010.07.012
- Holt, D. J., Kunkel, L., Weiss, A. P., Goff, D. C., Wright, C. I., Shin, L. M., . . . Heckers, S. (2006). Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophr Res*, 82(2-3), 153-162. doi: 10.1016/j.schres.2005.09.021
- Horan, W. P., Blanchard, J. J., Clark, L. A., & Green, M. F. (2008). Affective traits in schizophrenia and schizotypy. *Schizophr Bull*, 34(5), 856-874. doi: sbn083 [pii] 10.1093/schbul/sbn083
- Horan, W. P., Green, M. F., Kring, A. M., & Nuechterlein, K. H. (2006). Does anhedonia in schizophrenia reflect faulty memory for subjectively experienced emotions? *J Abnorm Psychol*, 115(3), 496-508. doi: 10.1037/0021-843X.115.3.496
- Horan, W. P., Wynn, J. K., Kring, A. M., Simons, R. F., & Green, M. F. (2010). Electrophysiological correlates of emotional responding in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 119(1), 18-30. doi: 10.1037/a0017510
- Hornak, J., O'Doherty, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., Bullock, P. R., & Polkey, C. E. (2004). Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(3), 463-478. doi: 10.1162/089892904322926791
- Hudry, J., Saoud, M., D'Amato, T., Dalery, J., & Royet, J. P. (2002). Ratings of different olfactory judgements in schizophrenia. *Chem Senses*, 27(5), 407-416.
- Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, 44(3), 374-383. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.011
- Ito, T. A., Larsen, J. T., Smith, N. K., & Cacioppo, J. T. (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol*, 75(4), 887-900.
- Jasper, H. H., Arfel-Capdeville, G., & Rasmussen, T. (1961). Evaluation of EEG and cortical electrographic studies for prognosis of seizures following surgical excision of epileptogenic lesions. *Epilepsia*, 2, 130-137.
- Jasper, H. H., & Carmichael, L. (1935). Electrical Potentials from the Intact Human Brain. *Science*, 81(2089), 51-53. doi: 81/2089/51 [pii] 10.1126/science.81.2089.51
- Jeon, Y. W., & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40(5), 684-701.
- Jobe, T. H., & Harrow, M. (2005). Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 50(14), 892-900.

- Johnson, J., & Stewart, D. E. (2010). DSM-V: toward a gender sensitive approach to psychiatric diagnosis. *Arch Womens Ment Health*, 13(1), 17-19. doi: 10.1007/s00737-009-0115-0
- Johnston, V. S., Miller, D. R., & Burleson, M. H. (1986). Multiple P3s to emotional stimuli and their theoretical significance. *Psychophysiology*, 23(6), 684-694.
- Junghofer, M., Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Schupp, H. T., Elbert, T. R., & Lang, P. J. (2006). Fleeting images: rapid affect discrimination in the visual cortex. *Neuroreport*, 17(2), 225-229.
- Karayiorgou, M., & Gogos, J. A. (2004). The molecular genetics of the 22q11-associated schizophrenia. *Brain Res Mol Brain Res*, 132(2), 95-104. doi: S0169-328X(04)00463-2 [pii] 10.1016/j.molbrainres.2004.09.029
- Karayiorgou, M., Torrington, M., Abecasis, G. R., Pretorius, H., Robertson, B., Kaliski, S., . . . Roos, J. L. (2004). Phenotypic characterization and genealogical tracing in an Afrikaner schizophrenia database. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 124B(1), 20-28. doi: 10.1002/ajmg.b.20090
- Kato, J., Hirata, S., Nozawa, A., & Yamada-Mouri, N. (1994). Gene expression of progesterone receptor isoforms in the rat brain. *Horm Behav*, 28(4), 454-463. doi: 10.1006/hbeh.1994.1043
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Kendler, K. S. (1983). Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 140(11), 1413-1425.
- Kendler, K. S., & Diehl, S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*, 19(2), 261-285.
- Kendler, K. S., & Tsuang, M. T. (1988). Outcome and familial psychopathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 45(4), 338-346.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H., & Carter, C. S. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1833-1839. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1833
- Killgore, W. D., Oki, M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2001). Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport*, 12(2), 427-433.
- Killgore, W. D., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Sex-related developmental differences in the lateralized activation of the prefrontal cortex and amygdala during perception of facial affect. *Percept Mot Skills*, 99(2), 371-391.
- Kimura, D. (2002). Sex hormones influence human cognitive pattern. *Neuro Endocrinol Lett*, 23 Suppl 4, 67-77.
- Kissler, J., & Hauswald, A. (2008). Neuromagnetic activity during recognition of emotional pictures. *Brain Topogr*, 20(4), 192-204. doi: 10.1007/s10548-008-0044-7
- Kissler, J., Herbert, C., Winkler, I., & Junghofer, M. (2009). Emotion and attention in visual word processing: an ERP study. *Biol Psychol*, 80(1), 75-83. doi: 10.1016/j.biopsycho.2008.03.004
- Kline, N. S., Blair, J., Cooper, T. B., Esser, A. H., Hackett, E., & Vestergaard, P. (1968). A controlled seven year study of endocrine and other indices in drug treated chronic schizophrenics. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 206, 7-75.

- Ko, Y. H., Jung, S. W., Joe, S. H., Lee, C. H., Jung, H. G., Jung, I. K., . . . Lee, M. S. (2007). Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 385-391. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.02.002
- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 42(2), 998-1031. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.059
- Koch, K., Pauly, K., Kellermann, T., Seifert, N. Y., Reske, M., Backes, V., . . . Habel, U. (2007). Gender differences in the cognitive control of emotion: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 45(12), 2744-2754. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.012
- Kogoj, A., Pirtosek, Z., Tomori, M., & Vodusek, D. B. (2005). Event-related potentials elicited by distractors in an auditory oddball paradigm in schizophrenia. *Psychiatry research*, 137(1-2), 49-59. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.017
- Kohler, C. G., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry*, 48(2), 127-136.
- Kohler, C. G., & Martin, E. A. (2006). Emotional processing in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 11(3), 250-271. doi: 10.1080/13546800500188575
- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M., & Moberg, P. J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull*, 36(5), 1009-1019. doi: 10.1093/schbul/sbn192
- Koponen, H., Rantakallio, P., Veijola, J., Jones, P., Jokelainen, J., & Isohanni, M. (2004). Childhood central nervous system infections and risk for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254(1), 9-13. doi: 10.1007/s00406-004-0485-2
- Kring, A. M., & Gordon, A. H. (1998). Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology. *J Pers Soc Psychol*, 74(3), 686-703.
- Kring, A. M., & Neale, J. M. (1996). Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *Journal of abnormal psychology*, 105(2), 249-257.
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in neurobiology*, 72(5), 341-372. doi: 10.1016/j.pneurobio.2004.03.006
- Kuhn, S., & Gallinat, J. (2010). Quantitative Meta-Analysis on State and Trait Aspects of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. doi: sbq152 [pii] 10.1093/schbul/sbq152
- Kujawa, A., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2012). Electrocortical reactivity to emotional images and faces in middle childhood to early adolescence. *Dev Cogn Neurosci*, 2(4), 458-467. doi: 10.1016/j.dcn.2012.03.005
- Kulkarni, J., de Castella, A., Headey, B., Marston, N., Sinclair, K., Lee, S., . . . Burger, H. (2011). Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy? *Schizophr Res*, 125(2-3), 278-283. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.009
- Kulkarni, J., Hayes, E., & Gavrilidis, E. (2012). Hormones and schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 89-95. doi: 10.1097/YCO.0b013e328350360e
- Kwapil, T. R., Mann, M. C., & Raulin, M. L. (2002). Psychometric properties and concurrent validity of the schizotypal ambivalence scale. *J Nerv Ment Dis*, 190(5), 290-295.

- Kwapil, T. R., Raulin, M. L., & Midthun, J. C. (2000). A ten-year longitudinal study of intense ambivalence as a predictor of risk for psychopathology. *J Nerv Ment Dis*, 188(7), 402-408.
- Lakis, N., Jiménez, J. A., Mancini-Marie, A., Lavoie, M. E., Lupien, S., Guillem, F., . . . Mendrek, A. (2011). Neuroimaging sex differences in emotional memory in schizophrenia patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 26, 123-124.
- Lakis, N., Jimenez, J. A., Mancini-Marie, A., Stip, E., Lavoie, M. E., & Mendrek, A. (2011). Neural correlates of emotional recognition memory in schizophrenia: effects of valence and arousal. *Psychiatry Res*, 194(3), 245-256. doi: 10.1016/j.psychres.2011.05.010
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*, 97(3), 377-395.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). *International Affective Picture System (IAPS): Affective Ratings of Pictures and Instruction Manual*. Gainesville FL.: University of Florida.
- Larsen, J. T., McGraw, A. P., & Cacioppo, J. T. (2001). Can people feel happy and sad at the same time? *J Pers Soc Psychol*, 81(4), 684-696.
- LeBlanc, E. S., Janowsky, J., Chan, B. K., & Nelson, H. D. (2001). Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 285(11), 1489-1499.
- Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., & Sartorius, N. (2007). Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 116(5), 317-333. doi: ACP1095 [pii] 10.1111/j.1600-0447.2007.01095.x
- Leung, A., & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 401, 3-38.
- Levit, R. A., Sutton, S., & Zubin, J. (1973). Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychol Med*, 3(4), 487-494.
- Libkuman, T. M., Otani, H., Kern, R., Viger, S. G., & Novak, N. (2007). Multidimensional normative ratings for the International Affective Picture System. *Behav Res Methods*, 39(2), 326-334.
- Lichtermann, D., Ekelund, J., Pukkala, E., Tanskanen, A., & Lonnqvist, J. (2001). Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 58(6), 573-578. doi: yoa20101 [pii]
- Limosin, F., Rouillon, F., Payan, C., Cohen, J. M., & Strub, N. (2003). Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 107(5), 331-335. doi: 052 [pii]
- Lithari, C., Frantzidis, C. A., Papadelis, C., Vivas, A. B., Klados, M. A., Kourtidou-Papadeli, C., . . . Bamidis, P. D. (2010). Are females more responsive to emotional stimuli? A neurophysiological study across arousal and valence dimensions. *Brain Topogr*, 23(1), 27-40. doi: 10.1007/s10548-009-0130-5
- Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophr Res*, 55(1-2), 159-170.
- Luck, S. (2011). *Oxford Handbook of Event-related Potential Components*. Oxford university press.
- Luck, S. J. (2005). *An introduction of the event-related potential technique*. Cambridge.

- MacLusky, N. J., Naftolin, F., & Goldman-Rakic, P. S. (1986). Estrogen formation and binding in the cerebral cortex of the developing rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(2), 513-516.
- Maeno, N., Takahashi, N., Saito, S., Ji, X., Ishihara, R., Aoyama, N., . . . Ozaki, N. (2007). Association of SOX10 with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet*, 17(4), 227-231. doi: 10.1097/YPG.0b013e3280ae6cd8
- Maier, W., Lichtermann, D., Franke, P., Heun, R., Falkai, P., & Rietschel, M. (2002). The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res*, 57(2-3), 259-266. doi: S0920996401002882 [pii]
- Mak, A. K., Hu, Z. G., Zhang, J. X., Xiao, Z. W., & Lee, T. M. (2009). Neural correlates of regulation of positive and negative emotions: an fmri study. *Neuroscience letters*, 457(2), 101-106. doi: 10.1016/j.neulet.2009.03.094
- Maki, P., Veijola, J., Jones, P. B., Murray, G. K., Koponen, H., Tienari, P., . . . Isohanni, M. (2005). Predictors of schizophrenia--a review. *British medical bulletin*, 73-74, 1-15. doi: 10.1093/bmb/ldh046
- Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J. P., & Van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med*, 28(4), 871-879.
- Marston, H. M., Young, J. W., Martin, F. D., Serpa, K. A., Moore, C. L., Wong, E. H., . . . Shahid, M. (2009). Asenapine effects in animal models of psychosis and cognitive function. *Psychopharmacology*, 206(4), 699-714. doi: 10.1007/s00213-009-1570-z
- Martin-Reyes, M., Mendoza, R., Dominguez, M., Caballero, A., Bravo, T. M., Diaz, T., . . . Linares, A. R. (2011). Depressive symptoms evaluated by the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS): genetic vulnerability and sex effects. *Psychiatry Res*, 189(1), 55-61. doi: 10.1016/j.psychres.2010.11.026
- McClure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychol Bull*, 126(3), 424-453.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2, 13. doi: 10.1186/1741-7015-2-13 1741-7015-2-13 [pii]
- McGuffin, P., Owen, M. J., & Farmer, A. E. (1995). Genetic basis of schizophrenia. *Lancet*, 346(8976), 678-682.
- McManis, M. H., Bradley, M. M., Berg, W. K., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotional reactions in children: verbal, physiological, and behavioral responses to affective pictures. *Psychophysiology*, 38(2), 222-231.
- McNeely, H. E., Dywan, J., & Segalowitz, S. J. (2004). ERP indices of emotionality and semantic cohesiveness during recognition judgments. *Psychophysiology*, 41(1), 117-129. doi: 10.1111/j.1469-8986.2003.00137.x
- Meador-Woodruff, J. H., Haroutunian, V., Powchik, P., Davidson, M., Davis, K. L., & Watson, S. J. (1997). Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex. Focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 54(12), 1089-1095.
- Meehl, P. E. (1989). Schizotaxia revisited. *Arch Gen Psychiatry*, 46(10), 935-944.

- Mendrek, A., Jimenez, J. A., Mancini-Marie, A., Fahim, C., & Stip, E. (2011). Correlations between sadness-induced cerebral activations and schizophrenia symptoms: an fMRI study of sex differences. *Eur Psychiatry*, 26(5), 320-326. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.04.007
- Mendrek, A., Lakis, N., & Jimenez, J. (2011). Associations of sex steroid hormones with cerebral activations during mental rotation in men and women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1422-1426. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.016
- Mendrek, A., Mancini-Marie, A., Fahim, C., & Stip, E. (2007). Sex differences in the cerebral function associated with processing of aversive stimuli by schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(2), 136-141. doi: 771178545 [pii] 10.1080/00048670601109907
- Menezes, N. M., Arenovich, T., & Zipursky, R. B. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 36(10), 1349-1362. doi: S0033291706007951 [pii] 10.1017/S0033291706007951
- Moberg, P. J., Arnold, S. E., Doty, R. L., Kohler, C., Kanes, S., Seigel, S., . . . Turetsky, B. I. (2003). Impairment of odor hedonics in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160(10), 1784-1789.
- Morgan, V. A., Castle, D. J., & Jablensky, A. V. (2008). Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 42(1), 74-82. doi: 10.1080/00048670701732699
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., . . . Melbye, M. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340(8), 603-608. doi: 10.1056/NEJM199902253400803
- Moser, D., Ekawardhani, S., Kumsta, R., Palmason, H., Bock, C., Athanassiadou, Z., . . . Meyer, J. (2009). Functional analysis of a potassium-chloride co-transporter 3 (SLC12A6) promoter polymorphism leading to an additional DNA methylation site. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 458-467. doi: 10.1038/npp.2008.77
- Mucci, A., Galderisi, S., Vignapiano, A., Russo, D., Romano, P., Plescia, G., & Maj, M. (2011). Effects of antipsychotics on cognitive functions: an ERP study in healthy controls. *European Psychiatry*, 26, 1267.
- Muir, W. J., St Clair, D. M., & Blackwood, D. H. (1991). Long-latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 21(4), 867-879.
- Murphy, B. C., O'Reilly, R. L., & Singh, S. M. (2008). DNA methylation and mRNA expression of SYN III, a candidate gene for schizophrenia. *BMC Med Genet*, 9, 115. doi: 10.1186/1471-2350-9-115
- Numan, M. (2007). Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Dev Psychobiol*, 49(1), 12-21. doi: 10.1002/dev.20198
- O'Donnell, B. F., Hokama, H., McCarley, R. W., Smith, R. S., Salisbury, D. F., Mondrow, E., . . . Shenton, M. E. (1994). Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task-demands, and target ERPs. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 17(3), 219-231.

- O'Donnell, B. F., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Faux, S. F., Smith, R. S., Salisbury, D. F., . . . Jolesz, F. A. (1993). The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biological psychiatry*, 34(1-2), 26-40.
- O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A., & Shekhar, A. (2004). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 53(1), 45-55. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2004.02.001
- O'Donovan, M. C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., . . . Molecular Genetics of Schizophrenia, C. (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, 40(9), 1053-1055. doi: 10.1038/ng.201
- Oades, R. D., & Schepker, R. (1994). Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 373-385.
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002a). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 14(8), 1215-1229. doi: 10.1162/089892902760807212
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002b). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(8), 1215-1229. doi: 10.1162/089892902760807212
- Oertelt-Prigione, S. (2012). Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmun Rev*, 11(6-7), A486-492. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.023
- Ogura, C., Nageishi, Y., Matsubayashi, M., Omura, F., Kishimoto, A., & Shimokochi, M. (1991). Abnormalities in event-related potentials, N100, P200, P300 and slow wave in schizophrenia. *The Japanese journal of psychiatry and neurology*, 45(1), 57-65.
- Ohira, H., Nomura, M., Ichikawa, N., Isowa, T., Iidaka, T., Sato, A., . . . Yamada, J. (2006). Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression. *Neuroimage*, 29(3), 721-733. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.047
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Olofsson, J. K., Nordin, S., Sequeira, H., & Polich, J. (2008). Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biol Psychol*, 77(3), 247-265. doi: S0301-0511(07)00191-3 [pii] 10.1016/j.biopsycho.2007.11.006
- Orozco, S., & Ehlers, C. L. (1998). Gender differences in electrophysiological responses to facial stimuli. *Biol Psychiatry*, 44(4), 281-289. doi: S0006-3223(97)00487-3 [pii]
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11), 1039-1046. doi: yoa20415 [pii]
- Petronis, A. (2000). The genes for major psychosis: aberrant sequence or regulation? *Neuropsychopharmacology*, 23(1), 1-12. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00127-5
- Petronis, A. (2004). The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry*, 55(10), 965-970. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.02.005
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., White, P. M., & Roth, W. T. (1989). P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 46(11), 1035-1044.

- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological psychiatry*, 54(5), 504-514.
- Pinheiro, A. P., Del Re, E., Mezin, J., Nestor, P. G., Rauber, A., McCarley, R. W., . . . Niznikiewicz, M. A. (2013). Sensory-based and higher-order operations contribute to abnormal emotional prosody processing in schizophrenia: an electrophysiological investigation. *Psychol Med*, 43(3), 603-618. doi: 10.1017/S003329171200133X
- Pinsonneault, J., & Sadee, W. (2003). Pharmacogenomics of multigenic diseases: sex-specific differences in disease and treatment outcome. *AAPS pharmSci*, 5(4), E29. doi: 10.1208/ps050429
- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox, N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30(6), 547-558.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118(10), 2128-2148. doi: S1388-2457(07)00189-7 [pii] 10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Polich, J., & Bondurant, T. (1997). P300 sequence effects, probability, and interstimulus interval. *Physiol Behav*, 61(6), 843-849.
- Potts, G. F. (2004). An ERP index of task relevance evaluation of visual stimuli. *Brain Cogn*, 56(1), 5-13. doi: 10.1016/j.bandc.2004.03.006
- Potts, G. F., Dien, J., Hartry-Speiser, A. L., McDougal, L. M., & Tucker, D. M. (1998). Dense sensor array topography of the event-related potential to task-relevant auditory stimuli. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 106(5), 444-456.
- Potts, G. F., Lioiti, M., Tucker, D. M., & Posner, M. I. (1996). *Frontal and Inferior Temporal Cortical Activity in Visual Target Detection: Evidence from High Spatially Sampled Event-Related Potentials*.
- Potts, G. F., Patel, S. H., & Azzam, P. N. (2004). Impact of instructed relevance on the visual ERP. *Int J Psychophysiol*, 52(2), 197-209. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2003.10.005
- Priester, J. R., & Petty, R. E. (2001). Extending the bases of subjective attitudinal ambivalence: interpersonal and intrapersonal antecedents of evaluative tension. *J Pers Soc Psychol*, 80(1), 19-34.
- Proverbio, A. M., Adorni, R., Zani, A., & Trestianu, L. (2009). Sex differences in the brain response to affective scenes with or without humans. *Neuropsychologia*, 47(12), 2374-2388. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.030
- Ragland, J. D., Gur, R. C., Valdez, J. N., Loughhead, J., Elliott, M., Kohler, C., . . . Gur, R. E. (2005). Levels-of-processing effect on frontotemporal function in schizophrenia during word encoding and recognition. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1840-1848. doi: 10.1176/appi.ajp.162.10.1840
- Rentrop, M., Roth, A., Rodewald, K., Simon, J., Metzler, S., Walther, S., . . . Kaiser, S. (2011). Temporal variability and spatial diffusion of the N2 event-related potential in high-functioning patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 131(1-3), 206-213. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.020
- Riecher-Rossler, A., Hafner, H., Dutsch-Strobel, A., Oster, M., Stumbaum, M., van Gulick-Bailer, M., & Löffler, W. (1994). Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry*, 36(7), 492-494. doi: 0006-3223(94)90649-1 [pii]
- Riecher-Rossler, A., Hafner, H., Stumbaum, M., Maurer, K., & Schmidt, R. (1994). Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull*, 20(1), 203-214.

- Riecher-Rossler, A., & Rossler, W. (1998). The course of schizophrenic psychoses: what do we really know? A selective review from an epidemiological perspective. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248(4), 189-202.
- Rifkin, J., Yucel, M., Maruff, P., Wood, S. J., Soulsby, B., Olver, J., . . . Pantelis, C. (2005). A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 138(2), 99-113. doi: 10.1016/j.psychresns.2004.11.007
- Rinieris, P., Markianos, M., Hatzimanolis, J., & Stefanis, C. (1985). A psychoendocrine study in male paranoid schizophrenics with delusional ideas of homosexual content. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 72(3), 309-314.
- Robinson, M. D., Storbeck, J., Meier, B. P., & Kirkeby, B. S. (2004). Watch out! That could be dangerous: valence-arousal interactions in evaluative processing. *Pers Soc Psychol Bull*, 30(11), 1472-1484. doi: 10.1177/0146167204266647
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Sodhi, M., & Kleinman, J. E. (2009). Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta*, 1790(9), 869-877. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.06.009
- Roth, W. T., & Cannon, E. H. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Archives of general psychiatry*, 27(4), 466-471.
- Rozenkrants, B., Olofsson, J. K., & Polich, J. (2008). Affective visual event-related potentials: arousal, valence, and repetition effects for normal and distorted pictures. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 67(2), 114-123. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.10.010
- Rubinow, D. R., & Schmidt, P. J. (1995). The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 771, 648-659.
- Russell, J. A. (2003). Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychol Rev*, 110(1), 145-172.
- Russo, P., Persegani, C., Papeschi, L. L., Nicolini, M., & Trimarchi, M. (2000). Sex differences in hemisphere preference as assessed by a paper-and-pencil test. *Int J Neurosci*, 100(1-4), 29-37.
- Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Fitzsimmons, J. R., & Lang, P. J. (2005). Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *Neuroimage*, 24(4), 1265-1270. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.015
- Sabatinelli, D., Lang, P. J., Keil, A., & Bradley, M. M. (2007). Emotional perception: correlation of functional MRI and event-related potentials. *Cereb Cortex*, 17(5), 1085-1091. doi: bhl017 [pii] 10.1093/cercor/bhl017
- Sabeti, M., Moradi, E., & Katebi, S. (2011). Analysis of neural sources of p300 event-related potential in normal and schizophrenic participants. *Advances in experimental medicine and biology*, 696, 589-597. doi: 10.1007/978-1-4419-7046-6_60
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1123-1131. doi: 64/10/1123 [pii] 10.1001/archpsyc.64.10.1123
- Salisbury, D. F., Collins, K. C., & McCarley, R. W. (2010). Reductions in the N1 and P2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chronic schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 36(5), 991-1000. doi: 10.1093/schbul/sbp003

- Salisbury, D. F., O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Shenton, M. E., & Benavage, A. (1994). The N2 event-related potential reflects attention deficit in schizophrenia. *Biological psychology*, 39(1), 1-13.
- Salokangas, R. K. (1995). Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. Further testing of the oestrogen hypothesis. *Schizophrenia research*, 16(1), 7-16.
- Sanchez, M. G., Bourque, M., Morissette, M., & Di Paolo, T. (2010). Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(3), e43-71. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00163.x
- Schneider, F., Gur, R. C., Koch, K., Backes, V., Amunts, K., Shah, N. J., . . . Habel, U. (2006). Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 163(3), 442-447. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.442
- Schneider, F., Weiss, U., Kessler, C., Salloum, J. B., Posse, S., Grodd, W., & Muller-Gartner, H. W. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res*, 34(3), 133-142.
- Scholten, M. R., Aleman, A., Montagne, B., & Kahn, R. S. (2005). Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. *Schizophr Res*, 78(1), 61-67. doi: 10.1016/j.schres.2005.06.019
- Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Cacioppo, J. T., Ito, T., & Lang, P. J. (2000). Affective picture processing: the late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology*, 37(2), 257-261.
- Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2003). Attention and emotion: an ERP analysis of facilitated emotional stimulus processing. *Neuroreport*, 14(8), 1107-1110. doi: 10.1097/01.wnr.0000075416.59944.49
- Schupp, H. T., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2004). The selective processing of briefly presented affective pictures: an ERP analysis. *Psychophysiology*, 41(3), 441-449. doi: 10.1111/j.1469-8986.2004.00174.x PSYP174 [pii]
- Schupp, H. T., Stockburger, J., Codispoti, M., Junghofer, M., Weike, A. I., & Hamm, A. O. (2007). Selective visual attention to emotion. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(5), 1082-1089. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3223-06.2007
- Seeman, M. V. (2012). Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 125(5), 363-371. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01822.x
- Seeman, M. V., & Lang, M. (1990). The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophrenia bulletin*, 16(2), 185-194.
- Sharp, C., van Goozen, S., & Goodyer, I. (2006). Children's subjective emotional reactivity to affective pictures: gender differences and their antisocial correlates in an unselected sample of 7-11-year-olds. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(2), 143-150. doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.01464.x
- Shepherd, M., Watt, D., Falloon, I., & Smeeton, N. (1989). The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine. Monograph Supplement*, 15, 1-46.
- Shifman, S., Johannesson, M., Bronstein, M., Chen, S. X., Collier, D. A., Craddock, N. J., . . . Darvasi, A. (2008). Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *PLoS Genet*, 4(2), e28. doi: 10.1371/journal.pgen.0040028

- Shirayama, Y., Hashimoto, K., Suzuki, Y., & Higuchi, T. (2002). Correlation of plasma neurosteroid levels to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 58(1), 69-74.
- Shrikui, C. L., & Nasrallah, H. A. (1995). *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia*.
- Smith, A. P., Dolan, R. J., & Rugg, M. D. (2004). Event-related potential correlates of the retrieval of emotional and nonemotional context. *J Cogn Neurosci*, 16(5), 760-775. doi: 10.1162/089892904970816
- Stefansson, S. B., & Jonsdottir, T. J. (1996). Auditory event-related potentials, auditory digit span, and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biological psychiatry*, 40(1), 19-27. doi: 10.1016/0006-3223(95)00351-7
- Stevens, A. A., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., & Gore, J. C. (2000). Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magnetic resonance imaging*, 18(5), 495-502.
- Stevens, J. S., & Hamann, S. (2012). Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 50(7), 1578-1593. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.011
- Stewart, J. L., Silton, R. L., Sass, S. M., Fisher, J. E., Edgar, J. C., Heller, W., & Miller, G. A. (2010). Attentional bias to negative emotion as a function of approach and withdrawal anger styles: an ERP investigation. *Int J Psychophysiol*, 76(1), 9-18. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.01.008
- Stotz-Ingenlath, G. (2000). Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. *Med Health Care Philos*, 3(2), 153-159.
- Szymanski, S., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D., Loebel, A., Geisler, S., . . . et al. (1995). Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 152(5), 698-703.
- Takahashi, H., Koeda, M., Oda, K., Matsuda, T., Matsushima, E., Matsuura, M., . . . Okubo, Y. (2004). An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage*, 22(3), 1247-1254. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.028
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102(1-3), 1-18. doi: S0920-9964(08)00168-0 [pii] 10.1016/j.schres.2008.04.011
- Taylor, S. F., Kang, J., Brege, I. S., Tso, I. F., Hosanagar, A., & Johnson, T. D. (2012). Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 71(2), 136-145. doi: S0006-3223(11)00901-2 [pii] 10.1016/j.biopsych.2011.09.007
- Taylor, S. F., Liberzon, I., Decker, L. R., & Koeppe, R. A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophr Res*, 58(2-3), 159-172.
- Taylor, S. F., Phan, K. L., Britton, J. C., & Liberzon, I. (2005). Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 30(5), 984-995. doi: 10.1038/sj.npp.1300679
- Taylor, S. F., Phan, K. L., Decker, L. R., & Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *Neuroimage*, 18(3), 650-659.
- Thibaut, F. (2003). *Génétique de la schizophrénie*. Paris: John Libbey.
- Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2003). Toxoplasma gondii and schizophrenia. *Emerg Infect Dis*, 9(11), 1375-1380.

- van der Stelt, O., Frye, J., Lieberman, J. A., & Belger, A. (2004). Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 61(3), 237-248. doi: 10.1001/archpsyc.61.3.237
- van Rijn, S., Aleman, A., de Sonnevile, L., Sprong, M., Ziermans, T., Schothorst, P., . . . Swaab, H. (2011). Neuroendocrine markers of high risk for psychosis: salivary testosterone in adolescent boys with prodromal symptoms. *Psychological Medicine*, 41(9), 1815-1822. doi: 10.1017/S0033291710002576
- Van Strien, J. W., Langeslag, S. J., Strekalova, N. J., Gootjes, L., & Franken, I. H. (2009). Valence interacts with the early ERP old/new effect and arousal with the sustained ERP old/new effect for affective pictures. *Brain Res*, 1251, 223-235. doi: 10.1016/j.brainres.2008.11.027
- van Wingen, G. A., Ossewaarde, L., Backstrom, T., Hermans, E. J., & Fernandez, G. (2011). Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience*, 191, 38-45. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.042
- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Simonsen, C., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., . . . Andreassen, O. A. (2007). The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 116(4), 263-270. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00991.x
- Verdoux, H., & Bourgeois, M. (1995). [Possible implication of obstetric risk factors in the etiopathogenesis of schizophrenia]. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 90(10), 417-422.
- Verleger, R. (1988). The true P3 is hard to see: some comments on Kok's (1986) paper on degraded stimuli. *Biol Psychol*, 27(1), 45-50.
- Verleger, R. (2008). P3b: towards some decision about memory. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(4), 968-970. doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.175
- Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, 19(3), 513-531.
- Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2007). Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophr Res*, 93(1-3), 296-303. doi: 10.1016/j.schres.2007.03.010
- Weiss, E., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., . . . Delazer, M. (2003). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett*, 344(3), 169-172.
- Weiss, E. M., Kohler, C. G., Brensinger, C. M., Bilker, W. B., Loughhead, J., Delazer, M., & Nolan, K. A. (2007). Gender differences in facial emotion recognition in persons with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 22(2), 116-122. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.05.003
- Wijdsman, E. M., Rosenthal, E. A., Hall, D., Blundell, M. L., Sobin, C., Heath, S. C., . . . Karayiorgou, M. (2003). Genome-wide scan in a large complex pedigree with predominantly male schizophrenics from the island of Kosrae: evidence for linkage to chromosome 2q. *Mol Psychiatry*, 8(7), 695-705, 643. doi: 10.1038/sj.mp.4001356
- Wild, B., Erb, M., & Bartels, M. (2001). Are emotions contagious? Evoked emotions while viewing emotionally expressive faces: quality, quantity, time course and gender differences. *Psychiatry Res*, 102(2), 109-124. doi: S0165-1781(01)00225-6 [pii]

- Williams, L. M., & Gordon, E. (2007). Dynamic organization of the emotional brain: responsivity, stability, and instability. *Neuroscientist*, 13(4), 349-370. doi: 10.1177/10738584070130040801
- Williams, L. M., Gordon, E., Wright, J., & Bahramali, H. (2000). Late component ERPs are associated with three syndromes in schizophrenia. *The International journal of neuroscience*, 105(1-4), 37-52.
- Wilson, J. D. (1996). Androgens. Dans L. L. Hardman JG, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors (dir.), *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (p. 1441–1457). 9th McGraw-Hill ; New York.
- Winterer, G., Egan, M. F., Radler, T., Coppola, R., & Weinberger, D. R. (2001). Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biological psychiatry*, 50(6), 407-417.
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64(6), 663-667.
- Wylie, K. P., & Tregellas, J. R. (2010). The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr Res*, 123(2-3), 93-104. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.027
- Xiong, Y., Mahmood, A., Lu, D., Qu, C., Goussev, A., Schallert, T., & Chopp, M. (2007). Role of gender in outcome after traumatic brain injury and therapeutic effect of erythropoietin in mice. *Brain Res*, 1185, 301-312. doi: 10.1016/j.brainres.2007.09.052
- Zhang, X. M., Zhu, S. W., Duan, R. S., Mohammed, A. H., Winblad, B., & Zhu, J. (2008). Gender differences in susceptibility to kainic acid-induced neurodegeneration in aged C57BL/6 mice. *Neurotoxicology*, 29(3), 406-412. doi: 10.1016/j.neuro.2008.01.006

7 Annexe

7.1 Stimuli émotionnels sélectionnés pour la tâche

En gras : les stimuli présentés aux femmes seulement; sous-ligné : les stimuli présentés aux homes seulement; les autres stimuli ont été présentés aux deux sexes.

Valence plaisante, activation élevée : 1101 **1303** 1321 2025 2160 2389 4004 4230 **4533** **4561**
4601 **4607** **4608** 4609 4623 4641 **4651** **4652** 4653 **4664** **4666** **4672** **4676** 4661 4810 5450 5623
5626 5920 7570 7600 8031 8120 8130 8160 **8192** 8200 **8251** **8400** 8475

Valence plaisante, activation faible : 1500 1610 **1661** 1910 2005 2010 2070 2092 2222 **2370**
 2394 **2442** 2510 2515 **2600** 2660 2745.1 2749 **4536** 4614 4625 5201 5760 5849 **7039** **7205**
 7207 7285 **7286** 7340 **7493** **7500** **7503** **7820** 8032 8220 8460

Valence déplaisante, activation élevée : 1040 1070 **1080** **1101** **1113** **1114** 1200 1220 **1300**
1930 **1931** 2352 2661 2683 **3022** 3150 3160 **6020** 6200 **6211** 6242 6250 6315 6370 6530 **6555**
6560 **6836** **6840** 7359 **8480** 8485 9160 **9230** 9250 9270 **9373** **9480** 9490 9600 **9621** **9630** 9910
9921

Valence déplaisante, activation faible : **1230** 2055 2095 2205 2278 **2280** 2399 **2441** 2520
 2695 2700 2752 2810 **2900.1** 3300 **4003** **4279** **4290** 4490 4530 4572 6561 **7700** 9000 9041
9045 9110 **9171** 9190 9265 **9331** 9341 **9360** 9417 9452 9471 9584 **9912**

7.2 Sommaire des résultats des MANOVA pour les composantes P200, N200 antérieure et P300

	Composante P200	Composante N200 antérieure	Composante P300
V	F(1,38)=5.64		F(1,38)=9
A			
R	F(1,38)=13.99		F(1,38)=46
H			F(1,38)=9.19
G x V			
G x A			
G x R		F(1,38)=6.9	
G x H		F(1,38)=4.41	F(1,38)=7.68
S x V			
S x A			
V x A	F(1,38)=5.04		F(1,38)=16.02
G x S x V		F(1,38)=6.62	
G x S x A			
G x V x A			
G x V x R			F(1,38)=6.14
G x V x H			
G x A x R			
G x A x H			
S x V x A			
S x V x R			
S x V x H		F(1,38)=14.88	
S x A x R			
S x A x H			
G x S x V x A			
G x S x V x R		F(1,38)=4.53	
G x S x V x H			
G x S x A x R			
G x S x A x H			F(1,38)=4.84
G x A x R x H			
G x V x A x R			
G x V x A x H			

V: Valence; A: Activation; R : Région; H : Hémisphère; G : Groupe; S : Sexe.

Les interactions triviales n'ont pas été incluses dans le sommaire, comme les interactions avec les sites des électrodes et les interactions à plus de cinq variables.